

Aus der Klinik für Innere Medizin A

(Direktor/in Univ.- Prof. Dr. M. M. Lerch)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Charakterisierung und Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NeT) in Vorpommern

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2018

vorgelegt von:

Maria Bürkel

geb. am: 24.12.1985

in: Hoyerswerda

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Prof. Dr. Markus M. Lerch

2. Gutachter: Prof. Dr. Robert Jaster

(3. Gutachter:)

Ort, Raum: Universitätsklinik Greifswald, Klinik für Innere Medizin A, Raum 00.65/66

Tag der Disputation: 16.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis und Begriffsdefinitionen	VII
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	5
3. Ergebnisse	7
3.1. Lokalisation neuroendokriner Tumoren in Vorpommern zwischen 01/1999 und 12/2010	7
3.2. Neuroendokrine Tumoren des Magens	8
3.2.1. Auftreten	8
3.2.2. Präoperatives Management	9
3.2.3. Operatives Management	10
3.2.4. Pathologie	11
3.2.5. Nachsorge	12
3.3. Duodenum/Ampulla Vateri	13
3.3.1. Auftreten	13
3.3.2. Präoperatives Management	13
3.3.3. Operatives Management	14
3.3.4. Pathologie	14
3.3.5. Nachsorge	15
3.4. Neuroendokrine Tumoren des Pankreas	16
3.4.1. Auftreten	16
3.4.2. Präoperatives Management	17
3.4.3. Operatives Management	18
3.4.4. Pathologie	19
3.4.5. Nachsorge	20
3.5. Neuroendokrine Tumoren des Jejunums/ Ileums.....	22
3.5.1. Auftreten	22
3.5.2. Präoperatives Management	22
3.5.3. Operatives Management	23
3.5.4. Pathologie	24

3.5.5.	Nachsorge	25
3.6.	Neuroendokrine Tumoren der Appendix vermiformis	27
3.6.1.	Auftreten	27
3.6.2.	Präoperatives Management	27
3.6.3.	Operatives Management	28
3.6.4.	Pathologie	29
3.6.5.	Nachsorge	30
3.7.	Neuroendokrine Tumoren des Kolons/Rektums.....	31
3.7.1.	Auftreten	31
3.7.2.	Präoperatives Management	31
3.7.3.	Operatives Management	33
3.7.4.	Pathologie	36
3.7.5.	Nachsorge	38
3.8.	Zusammenfassender Vergleich der verschiedenen GEP-NeT-Lokalisationen	39
4.	Diskussion	44
4.1.	Neuroendokrine Tumoren des Magens	44
4.2.	Neuroendokrine Tumoren des Duodenums/ der Ampulla Vateri	47
4.3.	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas	50
4.4.	Neuroendokrine Tumoren des Jejunums/Ileums.....	56
4.5.	Neuroendokrine Tumoren der Appendix vermiformis	60
4.6.	Kolon/Rektum.....	64
5.	Zusammenfassung der Daten und Ausblick	68
	Anhang	71
	Literaturverzeichnis.....	83
	Eidesstattliche Erklärung.....	92
	Danksagung	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der vorliegenden gastralen NeT nach Typ und Geschlecht.....	8
Tabelle 2: Invasive Maßnahmen	10
Tabelle 3: R-Status nach dem jeweiligen Eingriff.....	10
Tabelle 4: Immunhistochemie an gastralen NeT	12
Tabelle 5: Invasive Maßnahmen	14
Tabelle 6: Immunhistochemie an duodenalen NeT	15
Tabelle 7: Immunhistochemische Untersuchungen an NeT des Dünndarms (Auswahl).....	25
Tabelle 8: Arten der Tumorentfernung; die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Becherzellkarzinoide	28
Tabelle 9: An NeT des Kolons durchgeführte Immunhistochemie	36
Tabelle 10: An rektalen NeT durchgeführte immunhistochemische Untersuchungen (Auswahl).....	37
Tabelle 11: Vergleich der GEP-NeT bezüglich Inzidenz und funktioneller Aktivität ..	39
Tabelle 12: Lokalisation in Beziehung zum Malignitätsgrad G	41
Tabelle 13: Operative und medikamentöse Therapie der GEP-NeT sowie Zweitmalignomhäufigkeit	42
Tabelle 14: Lokalisation der Zweitmalignome bei GEP-NeT in Abhängigkeit vom Primärsitz	43
Tabelle 15: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Grade duodenaler NeT unserer Studie und nach ENETS [7]	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation aller gefundenen neuroendokrinen Tumoren im Vergleich, absolute Anzahl	7
Abbildung 2: Tumorstadien abhängig vom Malignitätsgrad G; absolute Anzahl	11
Abbildung 3: Tumorstadien bei Malignitätsgrad G1, absolute Anzahl	15
Abbildung 4: Arten der Tumorentfernung pankreatischer NeT abhängig vom histopathologischen Grad, absolute Anzahl	18
Abbildung 5: Tumorstadien pankreatischer NeT in Beziehung zum Malignitätsgrad G	19
Abbildung 6: Die häufigsten immunhistochemischen Untersuchungen an pankreatischen NeT	20
Abbildung 7: R-Status in Beziehung zum Malignitätsgrad G	24
Abbildung 8: Stadium der NeT im Zusammenhng mit dem Malignitätsgrad G	24
Abbildung 9: R-Status in Beziehung zum Malignitätsgrad G	28
Abbildung 10: Stadienverteilung der Appendix Tumoren abhängig vom Malignitätsgrad	29
Abbildung 11: Arten der Entfernung von NeT des Kolons	33
Abbildung 12: Lokaler R-Status der NeT des Kolons abhängig vom Malignitätsgrad	34
Abbildung 13: Arten der Entfernung rektaler NeT abhängig vom Malignitätsgrad ..	35
Abbildung 14: Lokaler R-Status rektaler NeT abhängig vom Malignitätsgrad	35
Abbildung 15: Tumorstadien in Beziehung zum Malignitätsgrad G	36
Abbildung 16: Tumorstadien rektaler NeT abhängig vom Malignitätsgrad G	37
Abbildung 17: Absolute Verteilung der GEP-NeT	39
Abbildung 18: Verteilung der funktionell aktiven/ nicht aktiven GEP-NeT	40
Abbildung 19: Metastasierungsverhalten der GEP-NeT	41

Abkürzungsverzeichnis und Begriffsdefinitionen

Allgemein

NeT	Neuroendokriner Tumor
NeC	Neuroendokrines Karzinom
GEP-NeT	Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren nach der UICC
WHO	World Health Organization
MEN	Multiple endokrine Neoplasien
ECL-Zellen	enterochromaffinzellähnliche Zellen (fördern über Histamin die Salzsäuresekretion der Magenkorpusmukosa)

Laborwerte und immunhistochemische Antikörper

Glukagon

VIP (Vasoaktives intestinales Peptid)

Serotonin

5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure)

CEA (Carcinoembryonales Antigen)

CA 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9m)

CA-125 (Cancer Antigen 125)

CgA (Chromogranin A)

NSE (neuronenspezifische Enolase)

ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)

PTH (Parathormon)

SP (Synaptophysin)

MNF-116 (Monoklonaler Pan-Zytokeratin-Antikörper)

AE 1/3 (Monoklonaler Zytokeratin-Antikörper)

CD56 (Cluster of differentiation 56)

S-100 (Anti-S-100-Antikörper)

Untersuchungen und Tests

CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
US	Ultraschall
EUS	endoskopischer Ultraschall
SRS	Somatostatinrezeptorzintigraphie
PET/ PET-CT	Positronen-Emissionstomographie/ in Verbindung mit einer CT
FDG	mit radioaktivem Fluor markierte Desoxyglucose, PET-Tracer
HTP, DOPA	mit radioaktivem Kohlenstoff markiertes Hydroxytryptophan oder mit Fluor markiertes Dihydroxyphenylalanin; PET-Tracer
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest

Medikamente

ECF-Schema	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil, Chemotherapieschema
FOLFOX-Schema	Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin, Chemotherapieschema
FOLFIRI-Schema	Folinsäure, Fluorouracil und Irinotecan, Chemotherapieschema

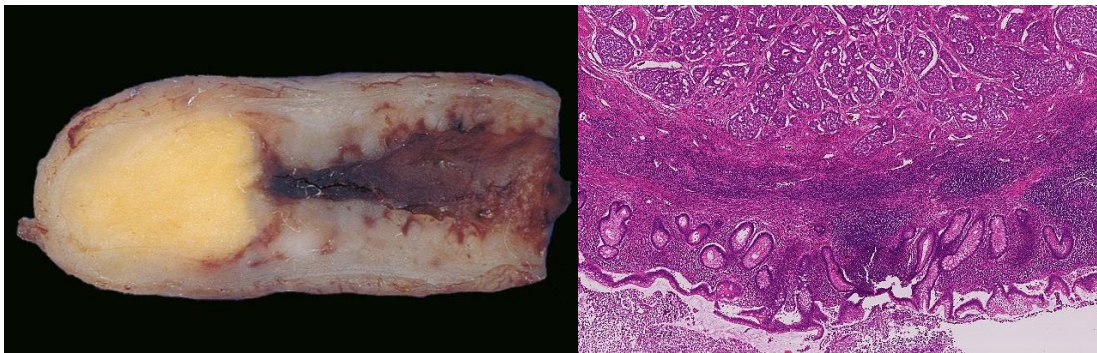
Therapiearten

konventionell	offene Chirurgie
laparoskopisch	minimalinvasive Chirurgie
konvertiert	Umstieg während der Operation von einem laparoskopischen zu einem konventionellen Eingriff, zum Beispiel bei intraoperativen Komplikationen

Notfall	Der Eingriff wurde notfallmäßig, zum Beispiel bei Perforation des Darmes, durchgeführt, unabhängig vom operativen Ansatz (kurativ, palliativ).
EMR	endoskopische Mukosaresektion
Polypektomie	Schlingen- oder Zangenabtragung
Biopsie	nur Daten über die erfolgte Therapie vorhanden
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
PRRT	Peptid-Radiorezeptorthherapie

1. Einleitung

Neuroendokrine Tumoren (NeT) sind Neoplasien, die aus Zellen des neuroendokrinen Zellsystems entstehen und neuroendokrine Marker wie Chromogranin A und Synaptophysin exprimieren. Diese können zum Teil im Blut nachgewiesen werden. Die Bezeichnung neuroendokrin stammt daher, dass die betreffenden Zellen ähnliche Substanzen sezernieren und Zellmarker exprimieren, wie sie auch bei Neuronen gefunden werden.



Neuroendokriner Tumor der Appendixspitze makroskopisch¹ und mikroskopisch²

Sie treten im Durchschnitt mit einer zunehmenden Inzidenz von 0,5-2,0 Neuerkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner auf und befinden sich zu über 70 % im Gastrointestinaltrakt (gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren, GEP-NeT). [1] Die Altersverteilung liegt hauptsächlich zwischen 50 und 70 Jahren, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.

Neuroendokrine Tumoren treten überwiegend sporadisch auf, können sich jedoch auch im Rahmen genetisch bedingter Erkrankungen manifestieren, so zum Beispiel als pankreatische NeT bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1).

Die GEP-NeT zeichnen sich durch eine große Heterogenität bezüglich der Lokalisation, der hormonellen Aktivität und der eventuell damit klinischen Symptomatik, teilweise erst bei Vorliegen von Lebermetastasen, aus. Ebenso

¹ http://www.pubcan.org/images/large/Fig_7-09.jpg

² Mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Pathologie Greifswald, Prof. Dr. F. Dombrowski

weisen sie große Unterschiede hinsichtlich der Prognose im Zusammenhang mit dem Wachstumsverhalten auf.

Deshalb hat der ursprünglich verwendete zusammenfassende Begriff des Karzinoids, den Siegfried Oberndorfer 1907 in seiner Publikation „Karzinoide Tumoren des Dünndarms“ [57] geprägt hat und der auf eine Stellung dieser Tumorart als karzinomähnlicher Tumor zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren hinweisen sollte, aktuell vorwiegend noch geschichtliche Bedeutung. Aufgrund der Heterogenität wurden schon viele Versuche der Klassifikation vorgenommen und wieder verworfen.

Im Jahr 2000 veröffentlichte die World Health Organization (WHO) eine Einteilung, nach der NeT in vier Gruppen unterteilt wurden. [2]

NeT mit benignem Verhalten stellten die erste Gruppe dar, die zweite Gruppe wurde gebildet durch Tumoren fraglicher Dignität, also mit ungewissem Verhalten.

In der dritten Gruppe fanden sich niedriggradig maligne neuroendokrine Karzinome, die vierte Gruppe bildeten hochgradig maligne neuroendokrine Karzinome.

Diese Einteilung wurde mehrfach überarbeitet und geändert, zuletzt 2010.

Aktuell werden die NeT abhängig von Lokalisation, Mitoserate und Ki-67-Index allgemein mit drei verschiedenen Malignitätsgraden G1 bis G3 eingeteilt:

1. Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit geringer Proliferationsaktivität, Ki67-Index ≤ 2 %; Malignitätsgrad G1
2. Gut differenzierte neuroendokrine Karzinome mit mittlerer Proliferationsaktivität, Ki67-Index 3 - 20 %; Malignitätsgrad G2
3. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome mit hoher Proliferationsaktivität, Ki67-Index > 20 %; Malignitätsgrad G3

Anhand dieser Einteilung wird versucht, eine Prognoseabschätzung zu erreichen. Ebenso ist sie für die Therapieplanung entscheidend. Sie wird durch eine weitere Klassifikation ergänzt, die für neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes seit 2006 benutzt wird:

Durch das TNM-System werden die Tumorgröße und die Infiltration in angrenzende Gewebeschichten (T), der Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M) berücksichtigt. Die TNM-Einteilung variiert abhängig von der Lokalisation der GEP-NeT zum Teil.

Unveränderte Bedeutung hat die Einteilung in funktionell aktive und inaktive Tumoren: Die Klassifizierung bezieht sich auf das Vorliegen von klinischen Symptomen, die durch die Produktion von Hormonen durch die neuroendokrinen Tumoren und die Abgabe der Botenstoffe in das Blut verursacht werden. Am häufigsten tritt das Zollinger-Ellison-Syndrom im Rahmen von Gastrinomen auf und führt wegen einer erhöhten Gastrinproduktion zu therapieresistenten oder rezidivierenden Ulcera des Magen-Darm-Traktes.

Ein weiteres klassisches Beispiel ist das Insulin produzierende Insulinom, welches sich durch rezidivierende und unkontrollierte Hypoglykämien äußern kann.

Weiterhin ist das Karzinoidsyndrom von klinischer Bedeutung. Hierbei treten, oft aufgrund von Metastasen in der Leber, die zum Beispiel wie der Primarius Serotonin sezernieren, aufgrund ihrer Lokalisation jedoch den First-Pass-Mechanismus der Leber umgehen, Symptome wie Flush, Diarrhoe oder Asthmaanfälle auf. Unter anderem als Folge des erhöhten Serotoninspiegels kann es ebenfalls zur Endokardfibrose, dem Hedingersyndrom kommen.

Bekannte autosomal-dominant vererbte Syndrome mit gehäuft auftretenden neuroendokrinen Tumoren stellen die bereits erwähnten multiplen neuroendokrinen Neoplasien dar.

Für GEP-NeT wesentlich ist hierbei das MEN1-Syndrom (Wermer-Syndrom). Dieses ist charakterisiert durch eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen, der Hypophyse und der endokrinen Pankreaszellen. Es findet sich auf Chromosom 11 eine Mutation des MEN1-Tumorsuppressorgens.

In den Jahren 2006 und 2008 erstellte die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) in Zusammenarbeit mit zahlreichen Experten interdisziplinär die Consensus

Guidelines für die Diagnose, Therapie und Nachsorge neuroendokriner Tumoren, welche im November 2010 erneut diskutiert und überarbeitet sowie 2012 publiziert wurden.

Aufgrund der Seltenheit und der Heterogenität der Tumoren liefern diese Richtlinien in einem bisher verhältnismäßig wenig erforschten Bereich bezüglich der Diagnostik und Therapie einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis und zum Umgang mit dieser Gruppe von Tumoren.

Ziel dieser Arbeit soll es nun einerseits sein, epidemiologische Daten und spezifische Charakteristika neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes in Vorpommern zusammenzufassen und zu vergleichen. Hier werden im Speziellen die Häufigkeit mit Alters- und Geschlechtsverteilung, die Lokalisation der Tumoren, histopathologische und immunhistochemische Merkmale, die Metastasierungshäufigkeit sowie das Auftreten weiterer synchroner oder metachroner Tumoren untersucht.

Andererseits werden die präoperative Diagnostik, die Therapie und die Nachbehandlung der neuroendokrinen Tumoren nachvollzogen und wenn möglich mit den ENETS-Leitlinien korreliert.

Zusätzlich können Einblicke in den Umgang mit der Entität neuroendokriner Tumor an nicht spezialisierten Zentren in Vorpommern eröffnet und Vorschläge zur Verbesserung der Versorgungssituation für Patienten mit dieser seltenen Diagnose gemacht werden.

2. Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Untersuchung von Daten an 123 Patienten mit einem histopathologisch gesicherten GEP-NeT über einen Zeitraum von 12 Jahren vom 01.01.1999 bis zum 28.12.2010 durchgeführt.

Zur Datensammlung wurden im Institut für Pathologie Greifswald alle Patienten aus dem institutsinternen Arbeitsprogramm dc-Pathos ausgewählt, die in den letzten 12 Jahren aufgrund von Operationspräparaten oder Biopsien die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors erhalten hatten.

Da das Greifswalder Institut für Pathologie auch Einsendungen aus Stralsund, Bergen, Ueckermünde, Wolgast, Anklam, Pasewalk, Demmin, Bartmannshagen und Süderholz erhält, wird das Einzugsgebiet Vorpommern weitreichend abgedeckt. Zunächst wurden alle Entitäten (222 Fälle) betrachtet und später auf den Gastrointestinaltrakt (123 Fälle) beschränkt.

Nachdem diese Liste erstellt worden war, wurden zunächst von allen im Betriebssystem des Greifswalder Universitätsklinikums befindlichen Patienten die Adressen ermittelt und je eine Aufklärung über diese Untersuchung, eine Einverständniserklärung und eine Datenschutzerklärung versandt.

Danach wurde pro Patient ein Bogen erstellt, der alle zur Beantwortung der Fragestellungen notwendigen Punkte enthielt. Die notwendigen Informationen über die Diagnose, Therapie und Nachsorge wurden aus dem Klinikinformationssystem und archivierten Akten zusammengetragen. Wenn möglich, wurden behandelnde Ärzte und Patienten befragt.

Zwischenzeitlich wurden die Daten über das Betriebssystem mehrmals aktualisiert, zuletzt im Juli 2010. Im Dezember 2010 wurden ausführlichere Patientendaten aus Stralsund hinzugefügt.

Die Ergebnisse der Fragebögen wurden in Exceltabellen von Microsoft festgehalten und dort ausgewertet.

Besonderer Wert wurde bei den Fragebögen und der Auswertung auf folgende Punkte gelegt:

1. Statistik: Geburtsdatum und Geschlecht
2. Präoperativer Befund mit Datum der Erstdiagnose, Funktionalität, Untersuchungsverfahren, präoperativer NeT-Diagnose, Lokalisation, Metastasen, Zweittumoren (zusätzlich Mutationsanalyse und Therapie innerhalb einer Studie)
3. Operation des NeT mit Operationsdatum und Operationsverfahren
4. Histopathologischer Befund mit Datum, Tumorgroße, Invasion, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen, Mitoseindex, Ki67-Index, Immunhistochemie, TNM-Klassifikation, Grading und WHO-Klassifikation
5. Therapie und Nachsorge des NeT, Untersuchungsverfahren, Therapiestrategie, Progression oder Rezidiv mit Lokalisation und Art, Therapieänderungen und Tod des Patienten mit der Frage nach NeT-Assoziation

Zum Zweck der Anonymisierung wurden die Patientenbögen nummeriert und in den Exceltabellen lediglich so geführt. Die Fragebögen sind nur den direkt an der Studie beteiligten Klinikärzten zugänglich.

Zur Berechnung der Inzidenz wurden die Einwohnerdaten des Statistischen Bundesamtes von 2011 mit Einwohnerzahlen der Landkreise Vorpommern-Rügen, Vorpommern-Greifswald und der Mecklenburgischen Seenplatte verwendet.

Die TNM-Klassifikation bzw. das Grading erfolgten teils selbstständig nach den im Virchows Archiv 2006 und 2007 sowie von der WHO 2010 veröffentlichten Tabellen [2, 3, 4].

3. Ergebnisse

3.1. Lokalisation neuroendokriner Tumoren in Vorpommern zwischen 01/1999 und 12/2010

Aufgrund der erst später erfolgten Eingrenzung der erhobenen Daten auf gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren liegen uns ebenfalls Daten zu neuroendokrinen Tumoren aller gefundenen Lokalisationen vor, die hier kurz dargestellt werden sollen.

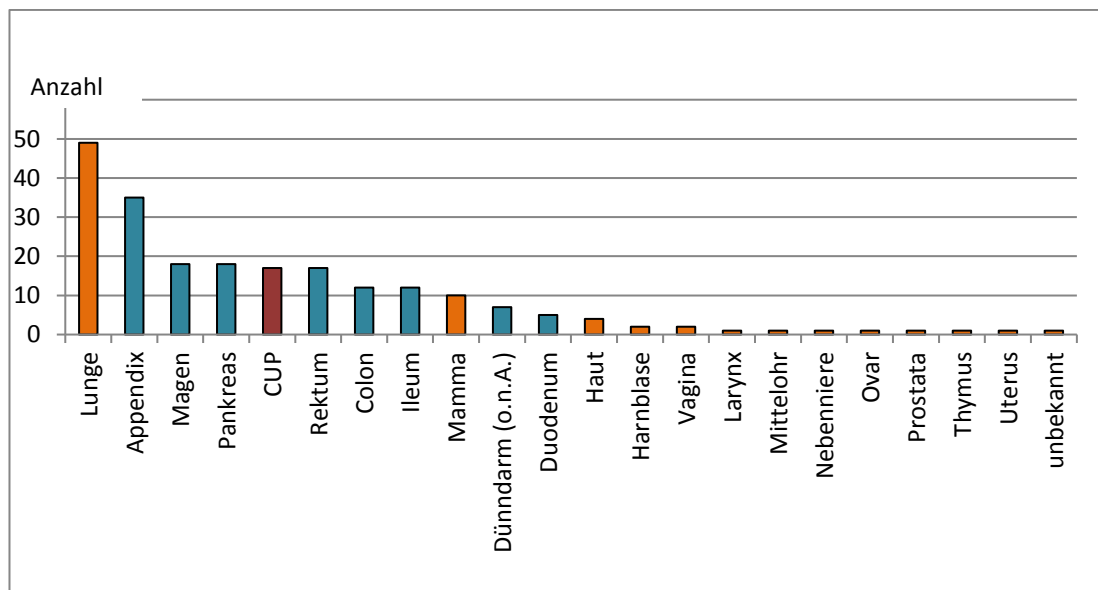


Abbildung 1: Lokalisation aller gefundenen neuroendokrinen Tumoren im Vergleich, absolute Anzahl

Die gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NeT) stellen die am häufigsten vorkommende Gruppe der neuroendokrinen Tumoren in Vorpommern dar. Am häufigsten traten hierbei NeT der Appendix vermiformis auf. Ungefähr gleich häufig lagen Tumoren von Magen, Pankreas und Rektum vor. Außerhalb des Gastrointestinaltraktes zeigten sich gehäuft Tumoren der Lunge und der Mamma. Die neuroendokrinen Tumoren der Haut wurden als Merkelzellkarzinome diagnostiziert. Die restlichen neuroendokrinen Tumoren unterschiedlichster Lokalisationen waren zumeist kleinzellige Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung.

3.2. Neuroendokrine Tumoren des Magens

3.2.1. Auftreten

In der von uns durchgeführten Studie zeigte sich in 14,5 % (18 Fälle) der neuroendokrinen Neoplasien eine gastrale Lokalisation. Die Inzidenz beträgt 0,25/100.000 Einwohner/Jahr.

Davon stellt sich eine Geschlechterverteilung von 0,6:1. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei den weiblichen Probanden bei 57,7 Jahren und bei männlichen Probanden bei 66 Jahren.

Abhängig vom Pathomechanismus können NeT des Magens in drei Untergruppen unterteilt werden: Ein gastraler NeT auf dem Boden einer chronisch atrophischen Gastritis (Typ 1) lag bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern vor:

Bei den weiblichen Probanden konnte in 63,6 % der Fälle ein Typ 1-Tumor festgestellt werden, während bei den männlichen Probanden der gesicherte Prozentsatz 36,4 % betrug.

Bei fünf Probanden bestand der Verdacht auf einen sporadischen Tumor (Typ 3). Im Rahmen einer MEN1 (Typ 2) war kein aufgetretener Tumor zu verzeichnen.

Typ gastraler NeT	Anzahl absolut	Männer	Frauen
1	11	4	7
2	0	0	0
3	5	5	0
unbekannt	2	2	0
Σ	18	11	7

Tabelle 1: Verteilung der vorliegenden gastralen NeT nach Typ und Geschlecht

Es konnte ein hormonell aktiver gastraler NeT mit Serotoninproduktion und Lebermetastasierung gesichert werden, hier bestand ein Karzinoidsyndrom mit Diarrhoe. 94 % waren hormoninaktiv.

Insgesamt zeigten sich 22 % der Magen-NeT metastasiert. Hepatisch metastasiert stellte sich einer der gastralen NeT G2 dar. Ein zweiter Fall mit einem NeT G2 wies

hepatische und ossäre Metastasen auf, in einem dritten Fall lag nur die klinische Angabe über eine hepatische Tumorabsiedlung vor.

Zweitmaligome bestanden bei 4 Patienten (5,6 %): In je einem Fall ein Adenokarzinom des Magens, ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ein Mantelzelllymphom. Bei einem Patienten mit einem sporadisch entstandenen gastralen NeT hatte metachron ein histologisch gesichertes Harnblasenkarzinom und ein Prostatakarzinom sowie anamnestisch ein Morbus Hodgkin vorgelegen.

3.2.2. Präoperatives Management

Bei 3 Patienten wurde die Diagnose des NeT als Zufallsbefund bei einer Gastroskopie aufgrund einer Anämie bzw. eines Vitamin B12-Mangels histologisch gestellt. In 2 Fällen fanden sich die NeT zusätzlich im Rahmen einer Gastrektomie aufgrund eines anderen Karzinoms, sodass in diesen insgesamt 5 Fällen kein spezifisches präoperatives Management erfolgen konnte. In 4 Fällen wurde nach zuvor erfolgter histologischer Sicherung die Operation geplant durchgeführt. Die neuroendokrine Komponente war bei 8 Patienten bekannt, entweder durch vorangegangene Biopsien oder in einem Fall durch Diarrhoe im Rahmen der Hypersekretionssymptomatik bei Serotoninproduktion. Eine präoperative Bestimmung von Chromogranin A (CgA) erfolgte bei vier Patienten, der Wert war in allen Fällen erhöht. 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) war in einem Fall erhöht (G2, Stadium IV). Weitere präoperativ geprüfte Werte waren Neuronenspezifische Enolase (NSE), Gastrin und Serotonin.

Zusätzliche prädiagnostisch angewandte Verfahren zum Staging waren Sonographie (1/10 positiv), Endosonographie (3/5 positiv) und Computertomographie (1/6 positiv). In 5 Fällen wurde eine Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS) zur Tumorsuche durchgeführt (1/5 positiv). In einem anderen Fall (hepatisch metastasiertes neuroendokrines Karzinom des Magens) erfolgte aufgrund des erhöhten Serotoninspiegels eine Echokardiographie zum Ausschluss eines Hedingersyndroms (rechtsherzbetonte Endokardfibrose, oft mit konsekutiver valvulärer Insuffizienz).

Das Diagnoseintervall zwischen Auftreten von Symptomen und der sicheren Diagnose betrug zwischen null (Zufallsbefund) und über einem Jahr.

3.2.3. Operatives Management

Bei 67 % der Patienten (12 Fälle) wurde primär ein kuratives Therapiekonzept angestrebt, in einem Fall war bereits zu Beginn der Therapie eine palliative Versorgung geplant. In 28 % (5 Fälle) lagen uns lediglich Daten über Biopsien ohne Angaben über weiterführende Therapien vor.

Grad	Anzahl insges.	Biopsie	Polypektomie	Endoskop. Mukosaresektion	Laparoskopisch	Offen chirurgisch	Konvertiert
1	11	1	5	1	3	1	-
2	5	1	1	1	1	-	1
x	2	2	-	-	-	-	-
Σ	18	4	6	2	4	1	1

Tabelle 2: Invasive Maßnahmen

Beim gastralen NeT G1 wurde überwiegend eine Polypektomie durchgeführt, gefolgt von laparoskopischen Eingriffen, wenn der Tumor zu groß für eine Polypektomie war. Beim gastralen NeT G2 zeigte sich eine annähernde Gleichverteilung der verschiedenen Eingriffe, abhängig von der Größe und dem Tumorstadium.

Der R-Status konnte in 67 % der Fälle sicher bestimmt werden, in 33 % der Fälle lagen uns lediglich Daten über Biopsien oder Polypektomien vor.

Grad	R0	R1	R2	unbekannt
1	5	1	1	4
2	1	1	2	1
x	-	-	1	1
Σ	6	2	4	6

Tabelle 3: R-Status nach dem jeweiligen Eingriff

Vor allem im Rahmen der meisten laparoskopischen Eingriffe (3/4 Fälle) konnte ein R0-Status erreicht werden, in einem Fall bestand ein palliatives Vorgehen.

R2-Status traten zu 75 % bei erfolgten Biopsien und PE auf, zum Beispiel im Rahmen einer palliativen Versorgung oder unter watch and wait-Therapie.

3.2.4. Pathologie

Die Ergebnisse unserer Datenerhebung zeigten folgende Stadien abhängig vom histopathologischen Grad:

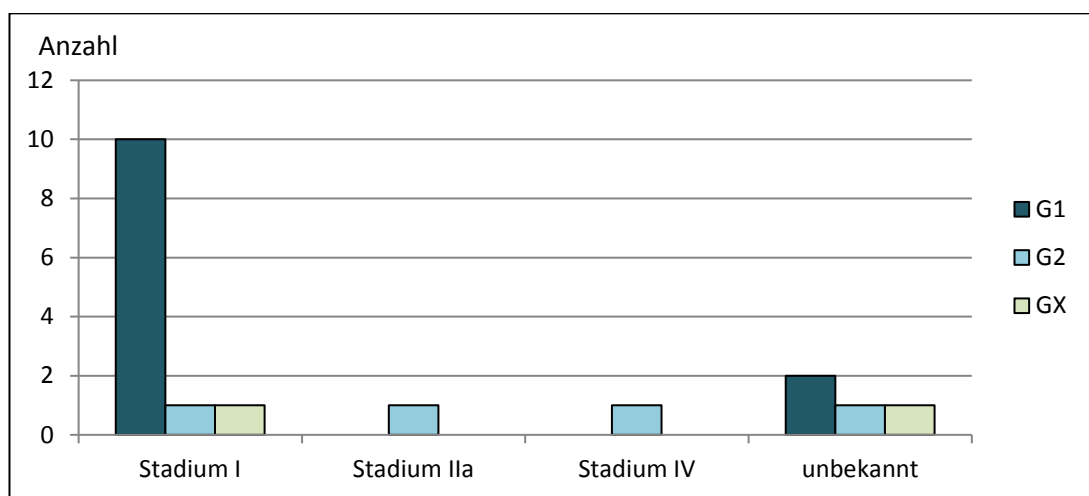


Abbildung 2: Tumorstadien abhängig vom Malignitätsgrad G; absolute Anzahl

Bei höherer Proliferationsaktivität und Malignität des gastralen NeT war jeweils ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt zu verzeichnen. Drei der Tumorerkrankungen befanden sich im In Situ-Stadium (<0,5 mm, auf die Mukosa beschränkt) und zwei weitere Tumoren konnten zum Beispiel aufgrund lediglich erfolgter Biopsien nicht näher eingeordnet werden.

Immunhistochemische Färbungen wurden an allen gastralen NeT durchgeführt, zu denen Daten vorlagen. Die beiden Mikrokarzinoide wurden nicht immunhistochemisch spezifiziert.

	CGA	SP	CD56	Serotonin	Gastrin
positiv	12	7	1	2	1
negativ	1	1	0	4	5

Tabelle 4: Immunhistochemie an gastralen NeT

Weiterhin wurden abhängig von der Fragestellung die Sekretion von ACTH, Glukagon, Insulin, Somatostatin, MNF116, NSE und VIP und deren Symptome untersucht. Hierbei zeigten sich alle Fälle und alle genannten Antikörper negativ bis auf einen Gastrin positiven Fall.

3.2.5. Nachsorge

Mindestens 8 der 18 Patienten wurde empfohlen, sich regelmäßigen Kontrollen zu unterziehen. In zwei Fällen erfolgte keine weitere NeT-spezifische Nachsorge (jeweils NeT G1; ein Zustand nach laparoskopischer Entfernung eines Adenokarzinoms des Magens mit Zufallsbefund eines Mikrokarzinoids; im anderen Fall verstarb der Patient aufgrund seiner zusätzlichen Erkrankungen unabhängig vom NeT). In drei Fällen lag eine palliative Versorgung vor, in einem Fall wurde das Watch and wait-Prinzip angewendet.

Sandostatin LAR (long acting release) erhielt ein Patient als Dauertherapie mit 20 mg/Monat bei hepatisch metastasiertem gastralem NeT G2 aufgrund einer serotoninassozierten Diarrhoe, eine Chemotherapie wäre indiziert gewesen, jedoch vom Patienten aufgrund seines Allgemeinzustandes abgelehnt.

In einem weiteren Fall wurde eine Chemotherapie nach ECF-Schema (Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil) durchgeführt sowie bei Progress der Lebermetastasen eine Radiotherapie. In einem dritten Fall wurde eine Radiotherapie bei ossären Metastasen durchgeführt.

Im Zeitraum bis Dezember 2010 verstarben mindestens zwei der Patienten mit einem gastralen NeT. Bei einem der beiden konnte ein direkter Zusammenhang mit diesem Tumorleiden nachgewiesen werden, hier betrug der Abstand zwischen Diagnosestellung und Versterben 2,2 Jahre.

3.3. Duodenum/Ampulla Vateri

3.3.1. Auftreten

Bei fünf Patienten wurde ein NeT des Duodenums diagnostiziert (4 %).

Die von uns festgestellte Inzidenz liegt bei 0,08/100.000 Einwohner/Jahr.

Es lassen sich fünf Typen des duodenalen neuroendokrinen Tumors unterscheiden: Duodenale Gastrinome und Somatostatinome, nichtfunktionelle NeT, schlecht differenzierte Karzinome des Duodenums und duodenale gangliozytische Paragangliome.

In unserer Studie ließen sich alle fünf Fälle den nichtfunktionellen Tumoren zuordnen.

Das mittlere Erkrankungsalter lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 66,5 Jahren (Mittelwert 61,1 Jahre).

Die Geschlechterverteilung beträgt 1,5:1 (drei weibliche und zwei männliche Patienten).

Zweittumoren traten in keinem Fall auf.

3.3.2. Präoperatives Management

Nahezu alle NeT des Duodenums stellten sich als Zufallsbefund dar (80 %), in drei Fällen bei einer Ösophagogastroduodenoskopie aufgrund von Dysphagie bzw. bei Zustand nach Pankreatitis. In einem Fall fand sich der asymptomatische NeT im Rahmen einer Pankreaskopfresektion.

Eine präoperative NeT-Diagnose bestand somit nur in einem Fall, sodass hier Chromogranin A (erhöht) und 5-HIES (normwertig) bestimmt werden konnten.

An apparativen Untersuchungen wurden am häufigsten lokalisationsbedingt positive Gastroskopien sowie Abdomensonographien durchgeführt, welche je negativ ausfielen. Weiterhin wurde in zwei Fällen eine Endosonographie zur Differentialdiagnostik eines Pankreastumors angewandt. Eine CT-Untersuchung erfolgte in zwei Fällen, eine MRT-Untersuchung und eine SRS in je einem Fall. Diese Verfahren waren unauffällig.

Eine funktionelle Aktivität ließ sich in keinem Fall der duodenalen NeT nachweisen.

Das Diagnoseintervall betrug aufgrund der häufigen Zufallsbefunde 0,13 Jahre (zwischen 0 und 0,5 Jahren). Eine Patientin litt seit etwa einem halben Jahr an abdominellem Druckschmerz und Übelkeit, bevor eine Gastroskopie erfolgte.

3.3.3. Operatives Management

In drei Fällen waren nur Daten über erfolgte Biopsien zu erheben, in zwei Fällen erfolgte je einmal endoskopisch und einmal offen chirurgisch eine kurative Resektion des neuroendokrinen Tumors (Tabelle 14).

Grad	Biopsie	Endoskopische Mukosaresektion	Konventionelle Chirurgie
1	2	1	1
2	1	-	-

Tabelle 5: Invasive Maßnahmen

Dabei war in einem Fall (Whipple) eine histopathologische R0-Resektion nachweisbar. In drei Fällen blieb ein mikroskopischer Residualtumor, in einem Fall bestand eine R2-Situation jeweils aufgrund lediglich erfolgter Biopsien des neuroendokrinen Tumors des Dünndarms.

3.3.4. Pathologie

Alle Tumoren entsprachen dem histopathologischen Grad G1. Abhängig vom histopathologischen Grad G zeigten sich drei der neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms im Stadium 1 und einer der Tumoren aufgrund von Lymphknotenmetastasen im Stadium 3B. Bei einem Tumorfall wurde die Invasionstiefe nicht angegeben.

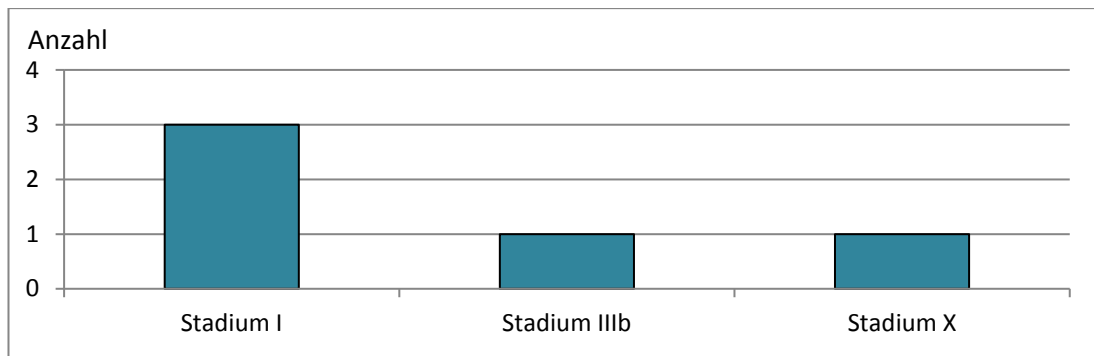


Abbildung 3: Tumorstadien bei Malignitätsgrad G1, absolute Anzahl

Immunhistochemisch wurden am häufigsten Chromogranin A und Synaptophysin bestimmt, in einem Fall wurde lediglich die Färbung auf NSE (positiv) durchgeführt. Weitere häufige Immunhistochemien betrafen Gastrin (3/3 negativ), Insulin (2/2 negativ), Somatostatin (2/2 negativ) und MNF-116 (1/3 positiv).

	CgA	SP	NSE
Positiv	3	3	2
Negativ	1	-	-
Nicht durchgeführt	1	2	3

Tabelle 6: Immunhistochemie an duodenalen NeT

3.3.5. Nachsorge

Nur in einem Fall liegen uns Daten über die Durchführung einer Tumornachsorge vor. In drei Fällen konnte keine weitere Nachsorge gefunden werden. Die Tumornachsorge beinhaltete halbjährliche Laboruntersuchungen mit NSE-Spiegelbestimmung und Abdomensonographie für ein Jahr, danach erfolgte ein jährliches Staging mit klinischer Chemie, Sonographie, Gastroskopie, Computertomographie und Somatostatinrezeptorszintigraphie. Die Befunde fielen bis zum Enddatum der Erhebung je negativ aus.

Im von uns betrachteten Zeitraum verstarb bisher keiner der Patienten.

3.4. Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

3.4.1. Auftreten

Insgesamt fanden sich 18 neuroendokrine Pankreastumoren, von denen sich vier Tumoren funktionell aktiv zeigten, zwei Insulinome, ein ACTH-produzierendes Karzinom sowie ein Rezidiv eines Glukagonoms. 14 neuroendokrine Tumoren des Pankreas wiesen keine Hormonüberexpression auf.

Insgesamt zeigten sich 14,6 % der GEP-NeT mit Sitz im Pankreas. Die Inzidenz neuroendokriner, nichtfunktioneller Tumoren des Pankreas beträgt 0,22/100.000 Einwohner/Jahr, die Inzidenz funktioneller Tumoren beträgt 0,07/ 100.000 Einwohner/Jahr.

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei pankreatischen NeT 63 Jahre (Mittelwert der Patienten mit nicht funktionellen Tumoren mit 60 Jahren etwas früher im Vergleich zum Mittelwert der Patienten mit funktionellen Tumoren mit 66 Jahren).

Die Geschlechterverteilung beträgt bei nicht funktionellen Tumoren 1,13:1 (9 Patientinnen und 8 Patienten). Bei den funktionellen Tumoren waren ausschließlich Männer (3 Patienten) betroffen.

Zweitmalignome traten nur bei den nicht funktionellen Tumoren in 6 Fällen auf (je ein Adenokarzinom des Colons, ein Tränenwegskarzinom, ein Adenokarzinom der Papilla duodeni major, ein Seminom und ein Mammakarzinom sowie ein typisches Karzinoid der Lunge).

Bei drei Patienten lagen benigne Zweittumoren vor: in einem Fall ein Mikroprolaktinom und ein Nebenschilddrüsenadenom, in einem Fall ein Prolaktinom und in einem Fall ein Hypophysen- sowie ein Nebennierenadenom). In diesen Fällen lag zweimal als Grunderkrankung ein MEN1-Syndrom vor und in einem Fall eine Kombination aus MEN1 und MEN2a.

Die Patienten mit funktionellen Tumoren wiesen keine Zweittumoren auf.

3.4.2. Präoperatives Management

Als Zufallsbefund stellten sich zwei der insgesamt 18 Pankreastumoren im Rahmen anderer Tumoroperationen dar. Zwei Tumoren fanden sich zufällig im Rahmen der Autopsie.

In vier Fällen erfolgte die Diagnosestellung des NeT aufgrund einer hormonellen Aktivität des Tumors (zwei Fälle mit Insulinomen, in einem Fall ein Glukagonom, im vierten Fall ein neuroendokrines, ACTH-produzierendes Karzinom.)

Die restlichen Tumoren fielen zumeist durch Oberbauch- und Rückenschmerzen sowie Völlegefühl auf bzw. wurden im Rahmen von Kontrollen bei bekannter MEN1 entdeckt.

Eine Notfalloperation musste in einem Fall aufgrund eines Ileus bei ausgedehnter Metastasierung erfolgen.

Bei den hormonaktiven neuroendokrinen Tumoren wurden präoperativ Insulin und Proinsulin, ACTH und Cortisol sowie CgA und 5-HIES bestimmt, diese Werte zeigten sich zumeist stark erhöht. Zusätzlich wurden ein Fastentest, ein OGTT und ein Dexamethasontest durchgeführt. Bei den MEN1-Patienten wurden neben den oft erhöhten Laborwerten CgA und 5-HIES weiterhin Gastrin und Prolaktin bestimmt sowie ein Sekretin- und ein Dexamethason-Kurztest durchgeführt.

Bei den restlichen neuroendokrinen Tumoren stellte sich CgA als Wert mit der häufigsten Erhöhung dar, 5-HIES war jeweils normwertig. Zusätzlich wurde NSE bestimmt, welches sich je erhöht zeigte.

An apparativen Untersuchungen sind die Sonographie, die Endosonographie und die CT zu nennen, die in der überwiegenden Zahl der Fälle positive Befunde erbrachten (Sonographie 50 %, Endosonographie 88 %, CT 82 %).

In allen MEN1-Fällen, bei drei von vier hormonaktiven und vier hormoninaktiven Tumoren wurde eine SRS angeschlossen, die in 44 % der untersuchten Fälle eine tumorspezifische Mehranreicherung aufwies.

Das Diagnoseintervall betrug im Mittel 0,3 Jahre (0 bis 1 Jahr, auf Wunsch der Patientin).

Eine Mutationsanalyse bezüglich einer MEN erfolgte in fünf Fällen, davon fielen drei Analysen positiv aus (zwei MEN1, eine MEN1+2A).

Ein Einschluss in Studien erfolgte in 7 Fällen (PANRAD, Prozyt, HIT), davon wurde ein Fall (Glukagonom) im Rahmen der ENETS-Studie aufgeführt.

3.4.3. Operatives Management

Ein kurativer Ansatz wurde in 10 Fällen angestrebt. Biopsien wurden in zwei Fällen durchgeführt, ohne dass eine weitere tumorspezifische Therapie erfolgte, jeweils auf Wunsch der Patienten. In zwei weiteren Fällen wurde nach erfolgten Biopsien ein palliatives Konzept angestrebt, sodass in insgesamt sechs Fällen ein palliatives Vorgehen favorisiert wurde. Zwei der pankreatischen NeT fanden sich zufällig im Rahmen von Obduktionen.

Die resezierbaren Tumoren wurden in der überwiegenden Anzahl der Fälle offen operiert (11 Fälle), eine laparoskopische Resektion erfolgte in 3 Fällen (Enukleation eines Insulinoms sowie eines neuroendokrinen Karzinoms des Pankreaskorpus und eine Linksseitenresektion des Pankreas).

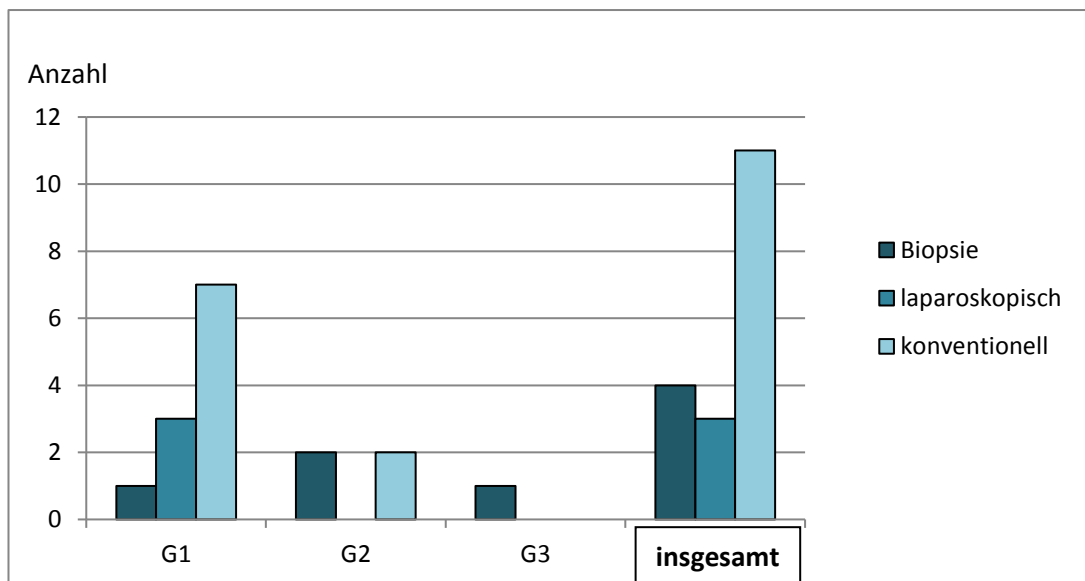


Abbildung 4: Arten der Tumorentfernung pankreatischer NeT abhängig vom histopathologischen Grad, absolute Anzahl

In 12 Fällen konnte ein R0-Status erreicht werden, in 2 Fällen lag zwar lokal ein R0-Status vor, systemisch bestand bei Metastasierung jedoch eine R2-Situation.

In einem Fall wurden Metastasen im Mesenterium bei lokaler Kompression des Darmes R0-reseziert.

Sandostatin wurde in fünf Fällen perioperativ verabreicht (maximal 4 Tage, meist 3x100 µg).

3.4.4. Pathologie

Die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas befanden sich abhängig vom Malignitätsgrad G entweder in einem sehr frühen Tumorstadium, vor allem, wenn es sich um Zufallsbefunde und Tumoren mit einem niedrigen Ki67-Index handelte, oder im fortgeschrittensten Tumorstadium mit Ausbildung von Metastasen.

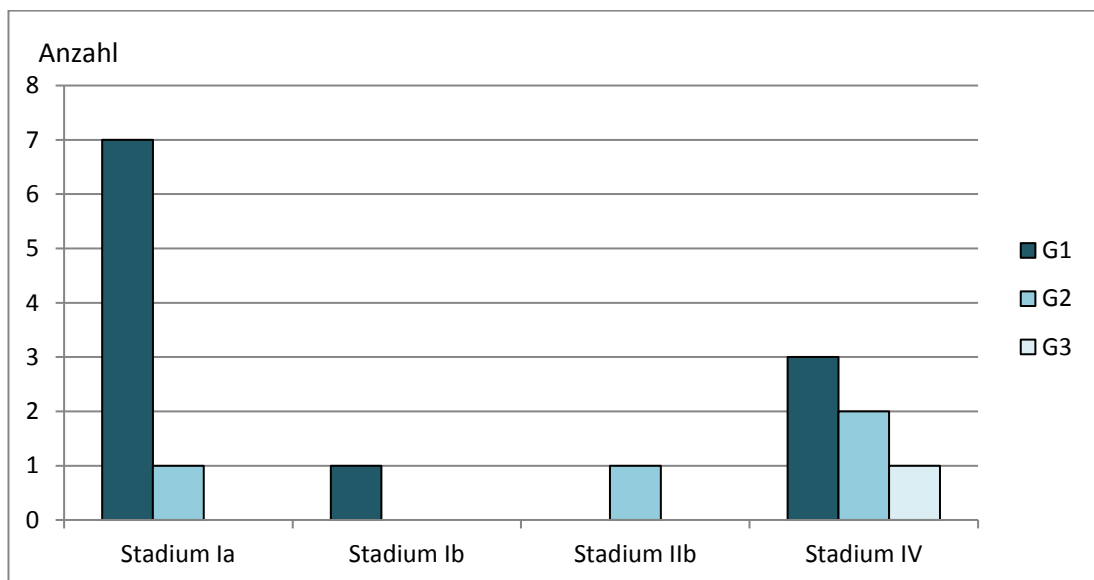


Abbildung 5: Tumorstadien pankreatischer NeT in Beziehung zum Malignitätsgrad G

Die drei MEN-Patienten wiesen aufgrund regelmäßiger Kontrollen niedrige Tumorstadien auf (1A, 1B und 2B).

Eine Bestimmung des Ki67-Indexes und der Mitoserate und damit des Grades erfolgte in allen bei uns diagnostizierten Fällen.

Immunhistochemisch wurden am häufigsten in absteigender Reihenfolge CgA (17/18; 100 % positiv), Insulin (14/18, 50 % positiv) und SP (11/18; 100 % positiv) sowie Serotonin (11/18; 44 % positiv) gefärbt.

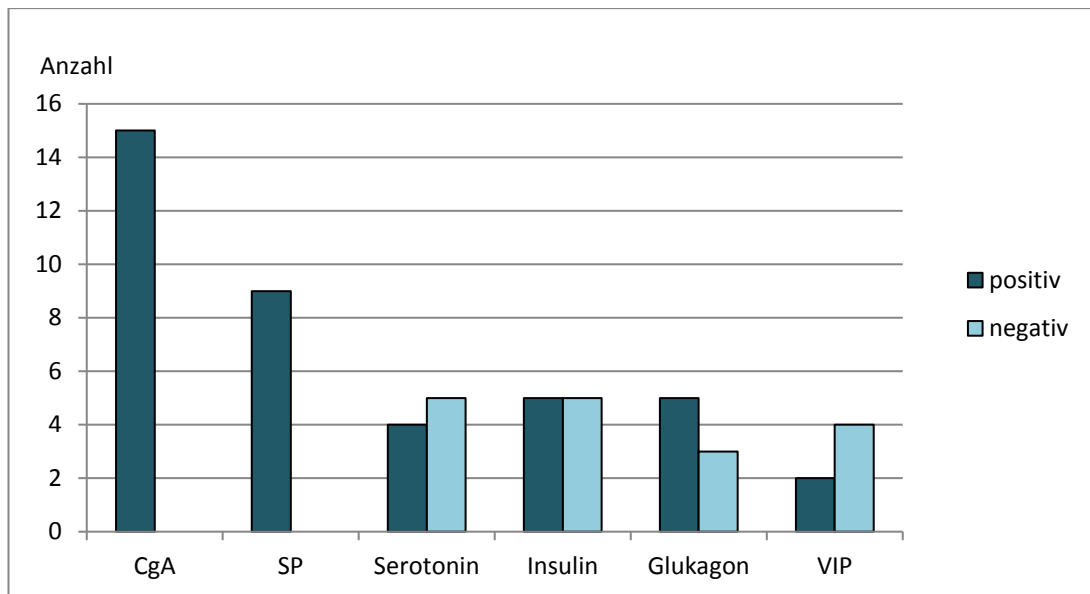


Abbildung 6: Die häufigsten immunhistochemischen Untersuchungen an pankreatischen NeT

Ein pankreatischer Tumor, welcher im Rahmen der Autopsie gefunden wurde, stellte sich als 0,2 cm großer neuroendokriner Tumor mit schwacher Immunreaktivität für Glukagon und geringer Proliferationsaktivität heraus, Metastasen fanden sich nicht. Ein zweiter, zufällig bei einer Autopsie gefundener, 0,8 cm großer Tumor des Pankreas zeigte sich im Stadium 4 mit Leber- und Lungenmetastasen.

3.4.5. Nachsorge

In zwei Fällen war keine Nachsorge nötig. Eine palliative Versorgung erfolgte in 5 Fällen aufgrund fortgeschrittener Metastasierung.

Eine Tumornachsorge konnte in 9 Fällen durchgeführt werden. Laborchemische Kontrollen von CgA wurden in 8 Fällen durchgeführt (in 4 Fällen erhöht), 5-HIES wurde in 7 Fällen regelmäßig bestimmt (in 3 Fällen erhöht). Weitere bestimmte Laborwerte waren Insulin, Proinsulin, Glukagon und NSE.

Apparative Untersuchungen waren in absteigender Reihenfolge die Abdomensonographie (9 Fälle), die MRT und die Gastroskopie (je 6 Fälle) und die CT (5 Fälle). Eine SRS wurde in 5 Fällen durchgeführt, davon in einem Fall mit einem positiven Resultat.

Die laborchemischen Untersuchungen wurden in Abständen von 3 bis 6 Monaten bis drei Jahre nach dem Eingriff durchgeführt, nach drei Jahren wurden die Abstände auf 6 bzw. 12 Monate verlängert. Ein Staging mit Bildgebung erfolgte jährlich.

Sandostatin erhielten vier Patienten als Langzeittherapie, in zwei Fällen, um einen Progress einzuschränken, in zwei Fällen zur Symptomkontrolle bei palliativem Ansatz.

In zwei weiteren Fällen (Malignitätsgrad G2 und G3) wurde eine Chemotherapie geplant, konnte jedoch aufgrund eines stark reduzierten Allgemeinzustandes nicht mehr durchgeführt werden. In drei Fällen erfolgte eine Chemotherapie, davon in einem Fall im Rahmen der ENETS-Studie mit 5-Fluorouracil und Streptozotocin (Malignitätsgrad G1). Die beiden anderen (einmal Malignitätsgrad G2 und einmal unbekannter Malignitätsgrad) durchgeführten First line-Chemotherapien beinhalteten 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin sowie 5-FU, Streptozotocin und Doxorubicin. Als second line-Chemotherapie nach FOLFOX wurde Temodal gegeben, als third line-Therapie erneut FOLFOX. Danach erfolgte eine weitere Umstellung auf Capecitabine, jeweils bei Progress des Lokalbefundes und der hepatischen und ossären Metastasen. In diesem Fall und einem weiteren Fall wurde zusätzlich eine schmerztherapeutische Bestrahlung der ossären Metastasen durchgeführt. In einem anderen Fall wurden die hepatischen Metastasen per Radiofrequenzablation behandelt.

Im beobachteten Zeitraum verstarben 7 der Patienten, davon bestand in 3 Fällen ein gesicherter direkter Zusammenhang mit dem Tumorleiden. Die Abstände zwischen Diagnosestellung und Versterben betrugen 0,03 bis 0,4 Jahre.

Zwei weitere pankreatische NeT wurden im Rahmen von Autopsien gefunden, ohne dass sie die unmittelbare Todesursache darstellten.

3.5. Neuroendokrine Tumoren des Jejunums/ Ileums

3.5.1. Auftreten

Neuroendokrine Tumoren des Jejunums/ Ileums traten in unserer Studie mit einer Inzidenz von 0,27/100.000 Einwohner/Jahr (19 Fälle) auf, der Anteil an den GEP-NeT betrug in unserer Studie 15,4 %.

Das Haupterkrankungsalter unserer Patienten lag bei 67 Jahren (entspricht dem Median; Mittelwert 63,9 Jahre).

Die Geschlechterverteilung beträgt 1:5,3 (drei weibliche Probandinnen und 16 männliche Probanden).

Zweitmalignome traten in 5 Fällen auf, davon bei je einem Patienten ein Nierenzellkarzinom, ein Prostatakarzinom, ein Karzinom des Kolons ohne nähere Angaben, zwei Zökumkarzinome. In einem Fall lag ein synchrones Triplekarzinom vor, hier bestand ein Adenokarzinom des Magens, ein Adenokarzinom des Zökums und ein neuroendokrines Karzinom des Ileums.

3.5.2. Präoperatives Management

Ein NeT des Dünndarms zeigte sich hormonaktiv mit wässriger Diarrhoe seit mehreren Monaten, zwei andere NeT traten als Rezidive zuvor operierter Primärtumoren auf, sodass in diesen Fällen die Diagnose NeT bereits vor der eigentlichen Operation bestand. Bei einem weiteren, bereits hepatisch metastasierten NeT bestand der Verdacht auf ein Karzinoidsyndrom bei allerdings klinisch eher unspezifischen abdominellen Beschwerden. Als Zufallsbefund stellten sich 32 % der Dünndarm-NeT dar, häufig bei operiertem Zweitmalignom (6 Fälle). In acht Fällen musste eine Notfalloperation erfolgen, sechsmal bei Ileus und zweimal bei Perforation.

Präoperativ wurden in vier Fällen CgA und in drei Fällen 5-HIES bestimmt, die Werte lagen nur in einem Fall im Normbereich. Zusätzlich wurde in drei Fällen der Serotoninspiegel im Serum gemessen. In zwei Fällen wurde CgA erst postoperativ

bestimmt, hier zeigten sich die Werte je erhöht. In einem Fall wurde zusätzlich 5-HIES als normwertig festgestellt.

Fast alle Patienten erhielten präoperativ eine Sonographie, die aber lediglich bei einem Patienten einen primären Tumor diagnostizieren konnte. Auch die häufig durchgeführten Gastroskopien und Koloskopien lieferten je negative Ergebnisse. Die Endoskopien des Gastrointestinaltraktes wurden jedoch auch oft zur Umfelddiagnostik bei bekannten Metastasen eingesetzt. Weitere Verfahren waren CT (2/7 positiv) und MRT (1/2 positiv) und Somatostatinrezeptorszintigraphien (3/3 positiv).

Eine Echokardiographie wurde bei dem Patienten mit funktionell aktivem NeT durchgeführt.

Das Diagnoseintervall zwischen Auftreten NeT-bezogener Symptome bis zur Diagnosestellung betrug zwischen 0 (10 Fälle) und 3 Jahre (auf Wunsch des Patienten erfolgte keine weitere Diagnostik).

3.5.3. Operatives Management

Als Notfall wurden 8 Patienten operiert, bei zwei Patienten lag eine vornehmlich ischämisch bedingte Perforation vor, in 6 Fällen litt der jeweilige Patient an einem Ileus aufgrund des Tumors.

Ein kurativer Ansatz wurde in 14 Fällen verfolgt, palliativ wurden fünf Operationen angegangen.

Die Operation der Dünndarm-NeT wurde ganz überwiegend lokalisationsbedingt primär offen chirurgisch durchgeführt, in lediglich einem Fall wurde von der Laparoskopie auf die offene Chirurgie konvertiert.

Zum überwiegenden Teil konnte ein R0-Status erreicht werden. Der zweimalige R1-Status bestand einmal bei einem G3-Karzinom mit Serosadurchbruch und Randbildung, im anderen Fall lag ein randbildend entferntes G2-Karzinom vor (jeweils pT4). Ein R2-Status bestand lokal im Rahmen palliativer Operationen.

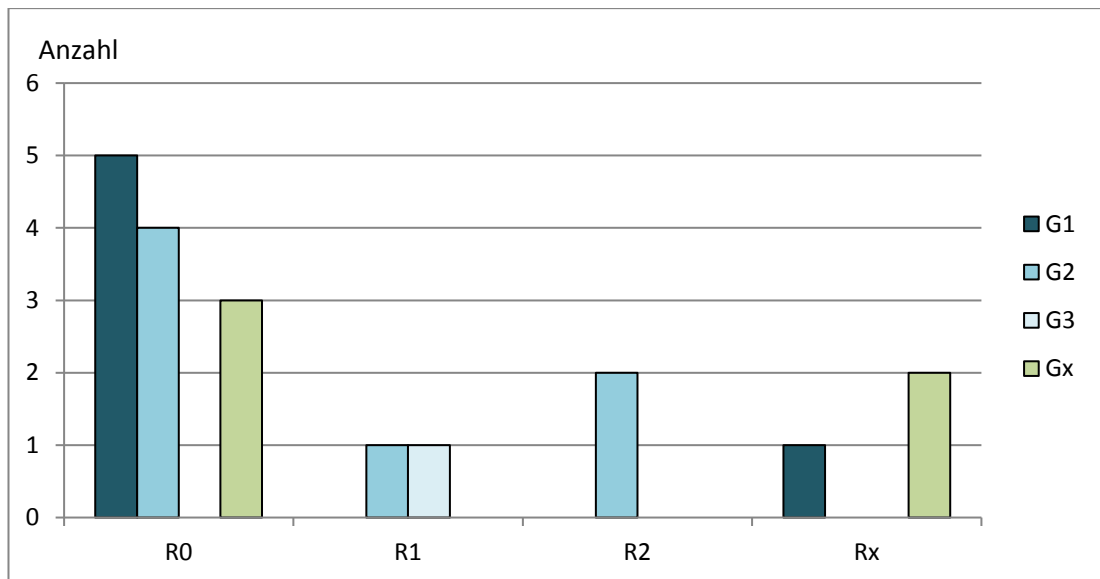


Abbildung 7: R-Status in Beziehung zum Malignitätsgrad G

Prä- und intraoperativ wurde einer Patientin mit fraglichem Karzinoidsyndrom Sandostatin verabreicht (präoperativ 3x200µg, intraoperativ 1x200µg/Tag).

3.5.4. Pathologie

Nur 32 % der NeT des Dünndarms befanden sich in einem früheren Stadium der Erkrankung (Stadium I und II), der überwiegende Teil der NeT zeigte sich bereits tief infiltrierend bis metastasiert.

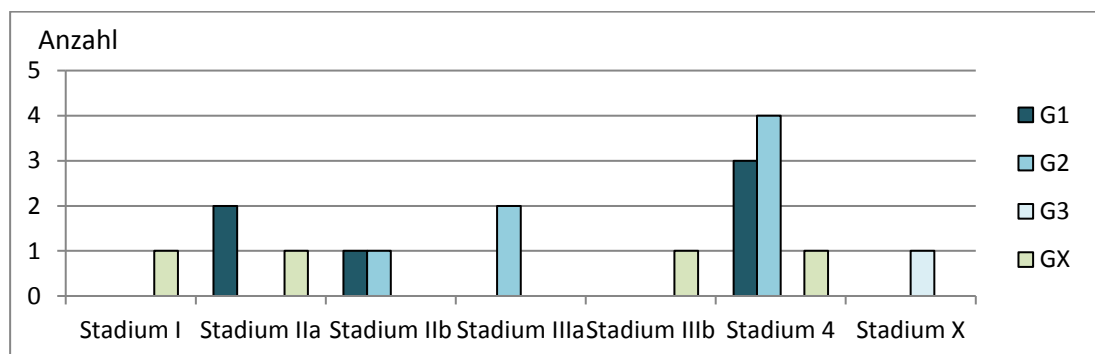


Abbildung 8: Stadium der NeT im Zusammenhang mit dem Malignitätsgrad G

Ebenso zeigte sich, dass die NeT des Dünndarms aus unserer Studie ein überwiegend mäßiges Proliferationsverhalten aufwiesen (7 Fälle mit G2). Es muss jedoch erwähnt werden, dass in vier Fällen kein histopathologischer Grad angegeben wurde. (Fälle von 2001 bis 2007).

In allen Fällen wurden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt, hierbei zeigte sich CgA zu 100 % positiv, ebenso wie SP. Der Serotoninrezeptor wurde ebenfalls von fast jedem NeT des Dünndarms exprimiert. Weiterhin erfolgten Untersuchungen auf Somatostatin, Gastrin, Insulin, Glukagon und VIP.

	CGA	SP	Serotonin	NSE
positiv	12	10	14	4
negativ	0	0	1	0
Nicht durchgeführt	5	7	2	13
Keine Angaben	2	2	2	2

Tabelle 7: Immunhistochemische Untersuchungen an NeT des Dünndarms (Auswahl)

3.5.5. Nachsorge

In zwei Fällen erfolgte bei ausgedehntem Zweittumorleiden keine weitere NeT-spezifische Nachbehandlung, eine palliative Versorgungssituation lag in drei Fällen vor. In einem Fall wurde die watch and wait-Strategie empfohlen. Ein Follow up erfolgte in weiteren sechs Fällen. Hierbei durchgeführte Untersuchungen waren jeweils Laborkontrollen, postoperativ zu Beginn dreimonatig durchgeführt und regelmäßige Sonographien der Leber. Weitere apparative Untersuchungen waren in absteigender Reihenfolge die MRT (6 Fälle) und CT (4 Fälle), die Bildgebung wurde postoperativ alle 6 Monate empfohlen bis 3 Jahre nach der Operation. Zusätzlich erfolgte die Sandostatinrezeptorszintigraphie in 5 Fällen. Danach erfolgten halbjährliche Kontrollen der Laborwerte und alle ein bis zwei Jahre ein Staging mit Bildgebung.

Zwei der Patienten erhielten bei palliativem Therapieansatz aufgrund einer hepatischen Metastasierung und in einem Fall bei serotoninassoziierter Diarrhoe Sandostatin LAR von 30 mg/Monat. Zwei weiteren Patienten wurde je Sandostatin 20 mg/Monat verabreicht, in einem Fall bei nicht sicher auszuschließender Metastasierung, in einem anderen Fall aufgrund einer bereits erfolgten hepatischen

Metastasierung. Einer der Patienten entwickelte unter Sandostatingabe eine Cholezystitolithiasis mit Cholezystitis.

Eine Chemotherapie wurde in einem Fall (Malignitätsgrad G2) mit palliativem Ansatz bei Lebermetastasierung durchgeführt: Die first line-Therapie beinhaltete Temodal und Avastin und wurde dann bei Progress als second line-Therapie mit FOLFOX 4 und Avastin weitergeführt.

In einem Fall wurden die hepatischen Metastasen neben einer Sandostatintherapie mit einer Chemoembolisation behandelt. In einem anderen Fall wurde eine selektive interne Radiotherapie (SIRT) bei hepatischer Metastasierung durchgeführt. Im von uns betrachteten Zeitraum verstarben mindestens vier der Patienten, davon war ein Todesfall NeT-assoziiert, wobei der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Versterben 2,5 Jahre betrug.

3.6. Neuroendokrine Tumoren der Appendix vermiformis

3.6.1. Auftreten

In unserer Studie stellen neuroendokrine Tumoren der Appendix vermiformis die größte Gruppe der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas dar (26 %). Die Inzidenz der bei uns aufgetretenen neuroendokrinen Tumoren der Appendix vermiformis beträgt 0,46/100.000 Einwohner/Jahr (32 Fälle).

Die Geschlechterverteilung beträgt 1,67:1 (20 weibliche und 12 männliche Patienten), es besteht also eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Zusätzlich traten zwei Fälle von Becherzellkarzinoiden der Appendix vermiformis bei zwei männlichen Patienten (50 und 68 Jahre) auf, die Inzidenz beträgt hier 0,03/100.000 Einwohner/Jahr.

Das mittlere Alter unserer Probanden lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 40 Jahren.

Zweitmalignome zeigten sich in 15 % der Fälle (5 Probanden, davon trat je ein Morbus Hodgkin, ein Adenokarzinom der Zervix uteri, ein Magenkarzinom und ein Adenokarzinom des Colon sigmoideum auf. Bei einer Patientin fand sich ein synchrones Harnblasen- und ein metachrones Rektumkarzinom).

3.6.2. Präoperatives Management

Mit 96,9 % (31 Fälle) stellte sich der weitaus größte Teil der NeT der Appendix vermiformis als Zufallsbefund dar, in einem Fall war der neuroendokrine Tumor bereits metastasiert und verursachte eine serotoninassoziierte Diarrhoe und Schmerzen bei der Defäkation. In diesem Fall wurden CgA und 5-HIES laborchemisch bestimmt, beide Werte waren deutlich erhöht (CgA 1063 ng/ml, 5-HIES 1709,1 µmol/l). Weiterhin wurden NSE, Glukagon und VIP bestimmt, diese Werte waren im Normbereich. In der Sonographie ließen sich die hepatischen Metastasen, jedoch nicht der Primärtumor darstellen. Eine Gastroskopie wurde im Rahmen der Tumorsuche ebenfalls durchgeführt. Positiv zeigten sich eine weiterhin erfolgte Koloskopie und ein CT. Eine SRS des Falles zeigte keine Tumorherde.

Das Intervall vom Auftreten der Symptome bis zum Stellen der Diagnose betrug zwischen 0 und 0,2 Jahren.

3.6.3. Operatives Management

Ein notfallmäßiger Eingriff erfolgte in 75 % (24 Fälle) unter dem klinischen Bild einer akuten Appendizitis, ein kurativer Ansatz lag in 96,9 % der Fälle vor. Die zwei Becherzellkarzinoide wurden ebenfalls im kurativen Ansatz operiert, eines davon notfallmäßig. Lediglich das hepatisch metastasierte Karzinom wurde palliativ im Rahmen einer Notfalloperation bei subtotaler Stenose des Colon ascendens behandelt.

Grad	laparoskopisch	konventionell	konvertiert	unbekannt
1	7	4	1 (1)	11
2		3		1
x	1	1 (1)	1	4
Σ	8	8	2	16

Tabelle 8: Arten der Tumorentfernung; die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Becherzellkarzinoide

Der R-Status konnte zu 96,97 % bestimmt werden. Zum großen Teil wurde ein R0-Status erreicht, die zwei Becherzellkarzinoide wurden ebenfalls im Gesunden reseziert, in beiden Fällen wurde innerhalb von 3 Monaten eine rechtsseitige Hemikolektomie nach Appendektomie durchgeführt.

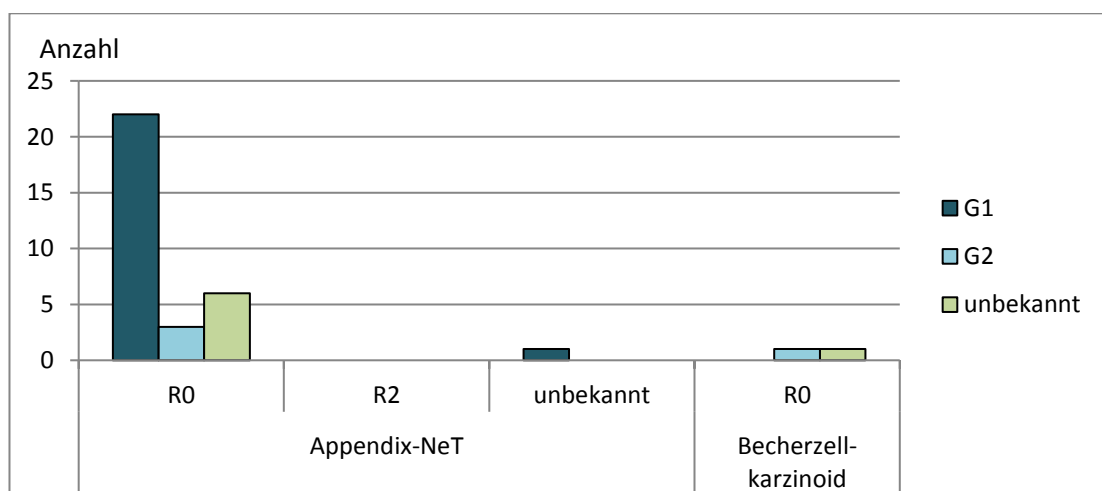


Abbildung 9: R-Status in Beziehung zum Malignitätsgrad G

Den größten Anteil der NeT der Appendix vermiformis stellten G1-Tumoren dar, die lokal alle vollständig resezierbar waren.

Perioperativ wurde keinem Patienten Sandostatin verabreicht.

3.6.4. Pathologie

Die Gradverteilung in unserer Studie beinhaltete G1 (68,75 %; 22 Fälle) und G2 (12,5 %; 4 Fälle). Bei sechs Tumoren wurde kein Grad angegeben. Ein Becherzellkarzinoid hatte den Malignitätsgrad G2, bei dem anderen Becherzellkarzinoid wurde kein Grad ermittelt.

Mit 44,1 % befanden sich die meisten NeT der Appendix vermiformis im Stadium II, gefolgt von Stadium I mit 32,4 %. Je ein Becherzellkarzinoid war im Stadium I und II. Die Stadien III und IV waren je einmal vertreten.

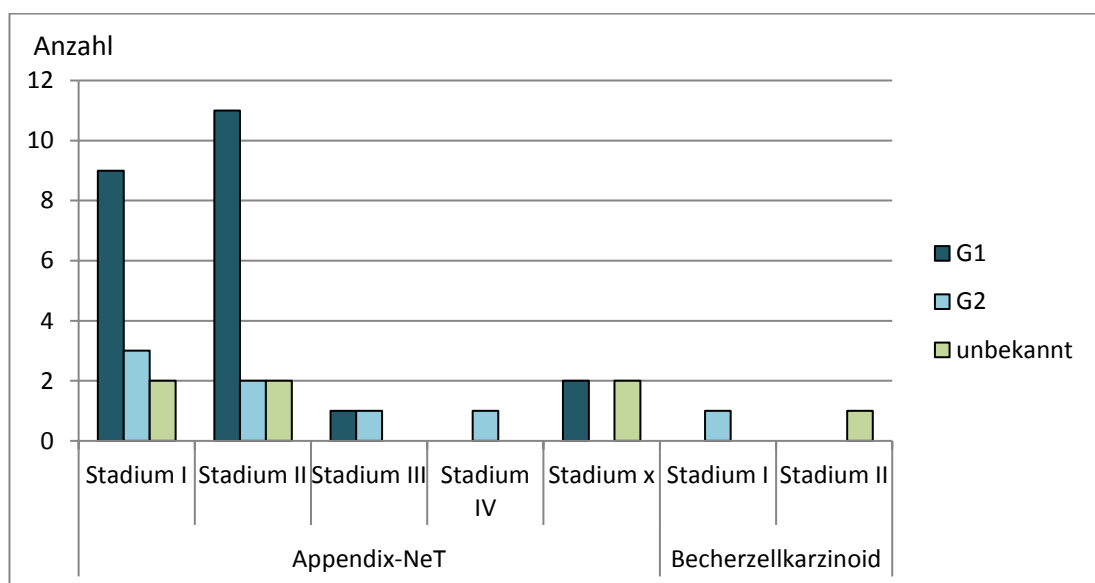


Abbildung 10: Stadienverteilung der Appendixtumoren abhängig vom Malignitätsgrad

Bei den neuroendokrinen Tumoren der Appendix vermiformis wurden immunhistochemisch hauptsächlich CgA, SP und Serotonin bestimmt, so wie es die ENETS vorsieht (CgA in 24/26 Fällen positiv; SP in 16/16 Fällen positiv; Serotonin in 24/26 Fällen positiv). Seltener wurden zusätzlich Somatostatin, Zytokeratine, NSE, S100 und CD56 getestet.

Bei einem der beiden Becherzellkarzinoide konnte immunhistochemisch positiv CGA, SP und CEA bestimmt werden, zusätzlich wurde PAS gefärbt.

3.6.5. Nachsorge

Bei den meisten Patienten war aufgrund des R0-Status und des hochdifferenzierten Tumors keine Nachsorge notwendig. Sandostatin erhielt ein Patient mit metastasiertem neuroendokrinen Karzinom zur Symptomkontrolle, er wies jedoch nach der Testdosis von 4 x 100 µg Sandostatin eine Unverträglichkeit auf, sodass die Sandostatindosis auf 2 x 50 µg gesenkt wurde.

In diesem Rahmen war auch eine palliative Chemotherapie geplant, welche jedoch aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten nicht mehr durchgeführt werden konnte. Die zwei Patienten mit der Diagnose Becherzellkarzinoid wurden in die Tumornachsorge aufgenommen. Einer der beiden Patienten wurde ambulant versorgt, der andere Patient wurde zur Nachsorge regelmäßig stationär betreut. Dort wurden laborchemische Werte bestimmt (postoperativ: Serotonin und 5-HIES negativ; CgA 126 ng/ml, 5-HIES 15,4 µmol/d, Serotonin i.S. 57 µg/l) und apparative Untersuchungen durchgeführt (Röntgen Thorax, Sonographie, Koloskopie, CT). Regelmäßige Sonographien und Kontrollkoloskopien wurden angeraten. Zuletzt zeigte sich das Chromogranin stark erhöht (4505 ng/ml), eine Nachverfolgung mit Octreotidszintigraphie und Skelettszintigraphie bei Verdacht auf ein Rezidiv des Appendix-NeT oder Metastasen und eine anschließende Therapie wurden jedoch vom Patienten und seinen Angehörigen in Anbetracht seines stark reduzierten Allgemeinzustandes abgelehnt. Deshalb erfolgte lediglich eine Schmerztherapie.

Im Zeitraum bis Dezember 2010 verstarben mindestens zwei Patienten, einer davon aufgrund seiner fortgeschrittenen malignen Erkrankung durch einen neuroendokrinen Tumor der Appendix vermiformis, wobei der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Versterben 0,2 Jahre betrug.

3.7. Neuroendokrine Tumoren des Kolons/Rektums

3.7.1. Auftreten

Kolon

Neuroendokrine Tumoren des Kolons zeigten sich in unserer Studie mit einer Inzidenz von 0,18/100.000 Einwohner/Jahr (12 Fälle, 11,4 %). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Patienten mit einem NeT des Kolons bei 62,4 Jahren. Es besteht eine Geschlechterverteilung der NeT des Kolons von 1:2 (4 Patientinnen und 8 Patienten). Zweitmalignome fanden sich bei drei Patienten mit einem Kolon-NeT: Ein Plattenepithelkarzinom der Lunge, ein Adenokarzinom des Ösophagus und ein Basaliom.

Rektum

Dagegen traten rektale NeT um etwa ein Drittel häufiger auf mit 0,24/100.000 Einwohner/Jahr (17 Fälle, 16,2 %). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Patienten mit einem NeT des Rektums bei 63,5 Jahren. Bei den rektalen NeT besteht ebenfalls wie bei NeT des Kolons eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts mit einer Verteilung von 1:1,4 (7 Patientinnen und 10 Patienten).

Die rektalen NeT traten ebenfalls in drei Fällen mit Zweitkarzinomen auf: Ein Zervixkarzinom des Uterus, ein Colonkarzinom und ein Prostatakarzinom.

3.7.2. Präoperatives Management

Kolon

Als Zufallsbefund stellten sich vor allem kleine Polypen des Kolons im Rahmen von Koloskopien bei Anämie oder Blutabgang dar (3 Fälle, davon alle NeT im Stadium 1, zwei mit dem Malignitätsgrad G1 und einer der NeT mit dem Malignitätsgrad G2).

8 der NeT des Kolons zeigten sich zum großen Teil aufgrund eines weit fortgeschrittenen Tumorleidens häufig mit stenosierendem Wachstum und konsekutivem Ileus. Zwei der hepatisch metastasierten NeT wiesen begleitend ein Karzinoidsyndrom auf (Flushsymptomatik mit wässriger Diarrhoe und abdominellen Beschwerden.)

Die häufigsten präoperativ angewandten Untersuchungsverfahren bei NeT des Kolons waren in absteigender Reihenfolge Sonographie (1/4 positiv), Koloskopie (8/9 positiv) und CT (0/5 positiv). In drei Fällen wurde eine Somatostatinrezeptorzintigraphie durchgeführt (1/2 positiv).

Laborchemisch wurden bei NeT des Kolons in drei Fällen CgA und 5-HIES bestimmt, davon war CGA je positiv und 5-HIES zweimal positiv, einmal negativ.

Das Diagnoseintervall betrug insgesamt bei den NeT des Kolons im Mittel 0,1 Jahre, da teilweise Zufallsbefunde vorlagen und zum Teil Notfalloperationen, zum Beispiel bei stenosierendem Karzinom mit Ileus oder Debulkingoperationen erfolgten. In den Fällen mit Karzinoidsyndrom lagen 0,3 und 0,4 Jahre vom Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen bis zur Diagnosestellung vor.

Rektum

Rektale NeT stellten sich in mindestens 5 Fällen als Zufallsbefund bei Koloskopien dar (29 %). In zwei weiteren Fällen erfolgte die jetzige Diagnose auf dem Boden eines Rezidivs eines früheren rektalen NeT und in einem Fall aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums IV des NeT mit Peritonealkarzinose. In 9 Fällen geht nicht aus den Aufzeichnungen hervor, ob und wie die NeT aufgefallen sind. Funktionell aktiv zeigte sich keiner der rektalen NeT.

Präoperativ angewandte Verfahren wurden in wenigen Fällen nötig, da die meisten NeT des Rektums per Koloskopie abgetragen wurden. Zu nennen wären jedoch die Sonographie (1/8 positiv) und die CT-Untersuchung (2/5 positiv). In einem Fall wurde eine SRS mit positivem Ergebnis durchgeführt.

Laborchemisch wurde in 3 Fällen CgA untersucht, davon war der Wert in 2 Fällen erhöht, 5-HIES wurde in zwei Fällen als negativ bestimmt.

Das Diagnoseintervall der rektalen NeT betrug formal im Durchschnitt 0,04 Jahre, da viele kleine rektale NeT als Zufallsbefund im Rahmen einer Koloskopie abgetragen wurden.

3.7.3. Operatives Management

Kolon

Ein primär kurativer Ansatz lag im Rahmen der Intervention in nur 6 Fällen (50 %) vor, in mindestens 4 Fällen (G3-Karzinome) wurde palliativ operiert, davon 3 Notfalloperationen, zum Beispiel bei stenosierendem Tumor mit Ileussyndrom. Bei den neuroendokrinen Tumoren des Kolons mit dem Malignitätsgrad G1 wurden wesentlich häufiger koloskopische und minimalinvasive Verfahren genutzt, bei zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fortgeschrittenen Tumoren lag als einzige mögliche Operationsmethode die offene Chirurgie vor.

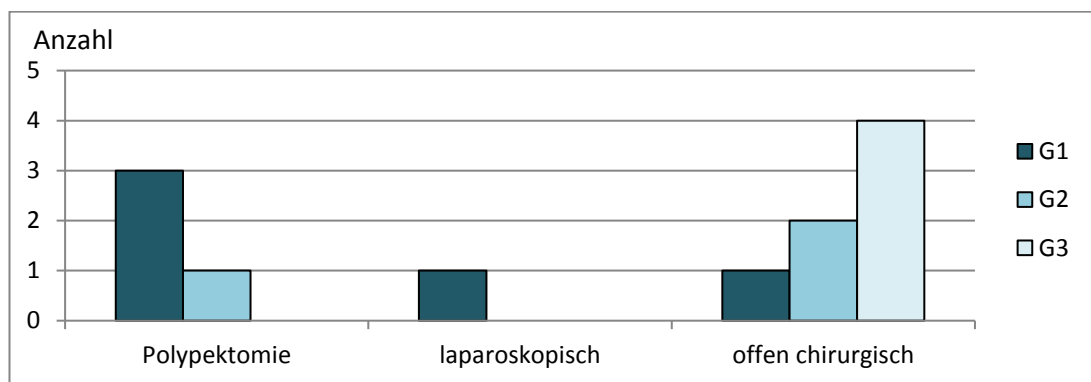


Abbildung 11: Arten der Entfernung von NeT des Kolons

Ein R0-Status konnte insgesamt in 75 % der Fälle erreicht werden. Residualtumoren lagen einerseits bei kleinen NeT des Kolons mit gutem Differenzierungsgrad und ausgedehntem Zweitumorleiden vor. Andererseits wurde in einem Fall eine palliative Debulkingoperation bei lumenstenosierendem, schlecht differenzierten NeT des Kolons durchgeführt.

Bei zwei der drei fortgeschrittenen, schlecht differenzierten NeT lag lokal eine R0-Situation vor, jedoch bestand aufgrund der bereits stattgehabten Metastasierung insgesamt ein R2-Status.

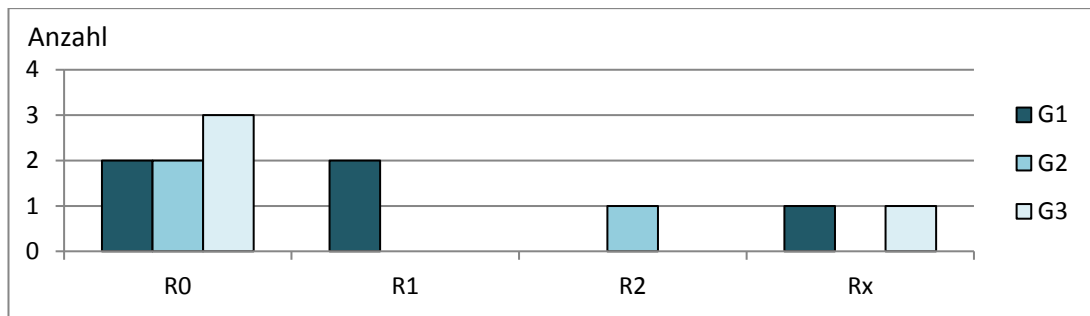


Abbildung 12: Lokaler R-Status der NeT des Kolons abhängig vom Malignitätsgrad

Die Metastasen wurden einmal per Radiorezeptorthherapie und einmal durch laserinduzierte Thermotherapie behandelt.

Chemotherapien erfolgten sowohl mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (first line) als auch mit Temodal und Avastin (second line).

In einem Fall wurde Sandostatin LAR als Langzeittherapie verabreicht (30 mg/Monat) und bei Progress der Lebermetastasen um Everolimus, einen mTor-Inhibitor, erweitert.

Rektum

Anders als bei den NeT des Kolons lag bei rektalen NeT zu 82 % ein kurativer Therapieansatz vor. Ein palliativer Ansatz bestand in einem Fall.

Eine Biopsie erfolgte in zwei Fällen, in einem Fall bei anhaltender Diarrhoe und einmal im Rahmen eines rezidierten neuroendokrinen Karzinoms zur Diagnosesicherung.

Aufgrund der hohen Differenzierungsgrade und des geringen Tumorstadiums konnte endoskopisch der überwiegende Anteil der rektalen NeT entweder per Schlingenabtragung oder per Mukosaresektion erfolgreich behandelt werden. Ein R0-Status wurde bei 10 der 17 rektalen NeT erreicht.

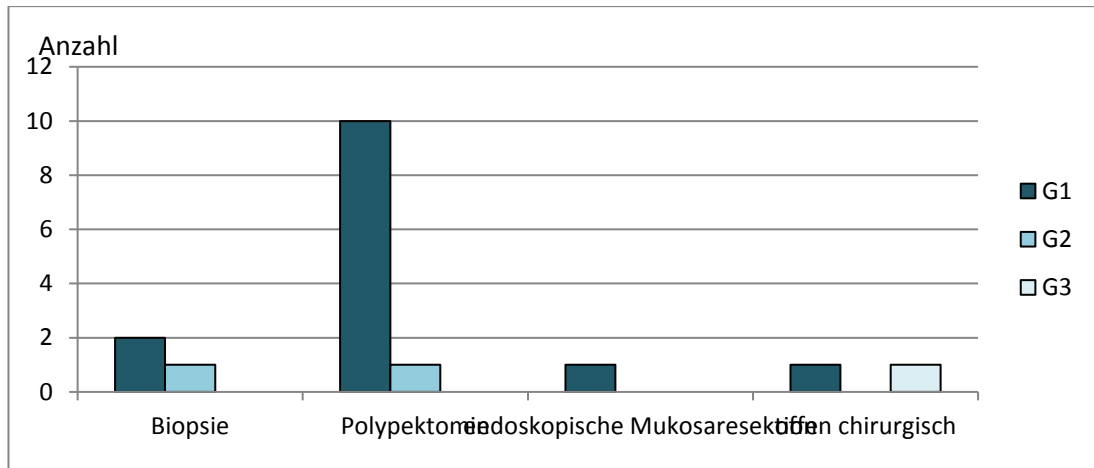


Abbildung 13: Arten der Entfernung rektaler NeT abhängig vom Malignitätsgrad

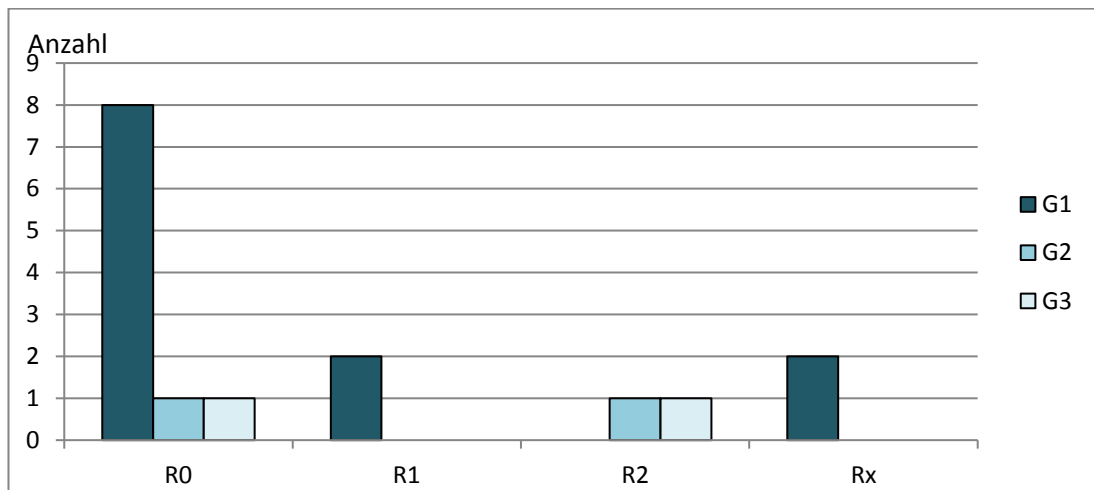


Abbildung 14: Lokaler R-Status rektaler NeT abhängig vom Malignitätsgrad

Im Fall eines peritoneal metastasierten Rektum-NeT wurde eine Chemotherapie angeraten, jedoch aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten nicht mehr durchgeführt, in einem Fall erhielt der Patient mit einem hepatisch metastasierten neuroendokrinen Karzinom des Rektums eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Folinsäure.

Sandostatin wurde einer Patientin bei fraglicher Hormonüberproduktion des NeT zum perioperativen Schutz verabreicht.

3.7.4. Pathologie

Kolon

Vier der Kolon-NeT zeigten sich als kleine, abtragbare Polypen im Tumorstadium I und IIa, drei davon mit dem Malignitätsgrad G1, ein Polyp mit dem Grad G2.

2 Kolon NeT befanden sich im Stadium IIIb, 5 NeT fielen im Stadium IV auf, davon 4 hepatisch metastasiert und ein NeT mit Nieren-, Nebennierenmetastasen und Peritonealkarzinose. Lediglich ein NeT befand sich im Stadium IIa.

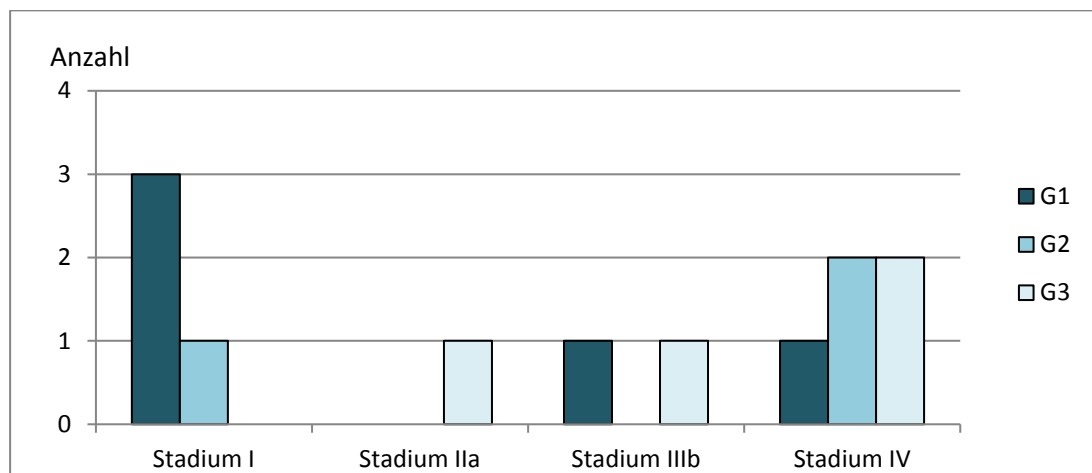


Abbildung 15: Tumorstadien in Beziehung zum Malignitätsgrad G

Synaptophysin wurde in allen getesteten Fällen als positiv bestimmt, in zwei Fällen erfolgte keine Testung, in einem Fall erfolgte die Testung später anhand einer Lebermetastase. Chromogranin A zeigte sich in 10 der 12 Fälle, in denen diese Färbung erfolgte, sechsmal negativ und lediglich viermal positiv.

Weitere Färbungen waren Serotonin (4 von 7 positiv) und NSE (6 von 6 positiv).

Zusätzlich Färbungen erfolgten zum Beispiel mit CD56, VIP und S-100 (Tabelle 18).

	CgA	SP
positiv	4	10
negativ	6	0
nicht gefärbt	2	2

Tabelle 9: An NeT des Kolons durchgeführte Immunhistochemie

Rektum

Die meisten (11/17) der kleinen neuroendokrinen Rektumpolypen befanden sich in einem frühen Tumorstadium, 10 davon zeigten sich hochdifferenziert. Zwei neuroendokrine Karzinome mit schlechter Differenzierung wiesen beide bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf, ein NeC zeigte sich hepatisch metastasiert, das andere NeC zeigte eine diffuse Peritonealkarzinose.

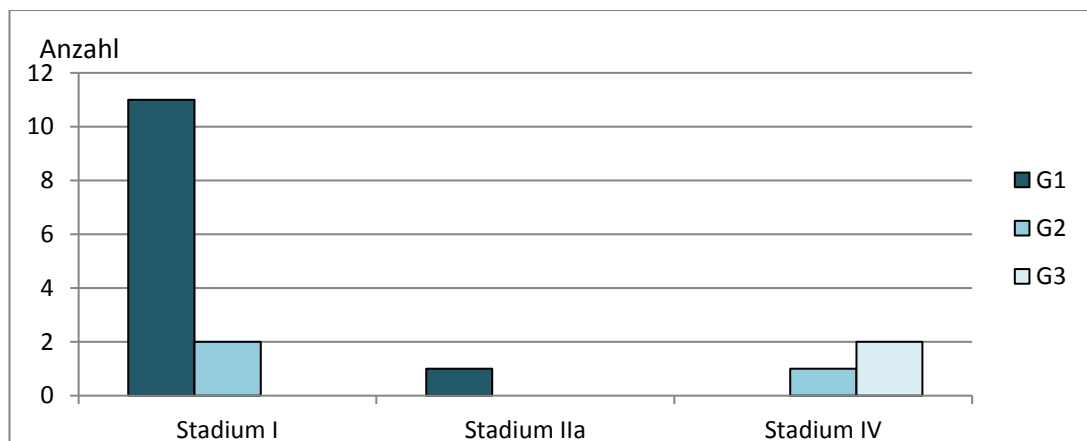


Abbildung 16: Tumorstadien rektaler NeT abhängig vom Malignitätsgrad G

Synaptophysin wurde in 11 von 17 Fällen bestimmt, davon zeigte sich einmal eine negative Reaktion. Die Reaktion mit Chromogranin A war mit 7 von 11 getesteten Fällen etwas häufiger negativ.

Weitere Reaktionen wurden mit Serotonin (4/9 positiv) und NSE (5/5 positiv) getestet. Zusätzlich wurden individuell VIP, Glukagon, Insulin und Somatostatin gefärbt (in allen getesteten Fällen negativ).

	CgA	SP
positiv	6	10
negativ	7	1
nicht gefärbt	4	6

Tabelle 10: An rektalen NeT durchgeführte immunhistochemische Untersuchungen (Auswahl)

3.7.5. Nachsorge

Kolon

In fünf Fällen wurde eine weitere Beobachtung nach dem Eingriff angeraten, davon viermal im Rahmen eines Follow up nach vollständiger Tumorentfernung und in einem Fall als watch and wait-Prinzip nach R1-Entfernung.

Das Follow up beinhaltete regelmäßige CgA- und 5-HIES-Spiegelbestimmungen sowie Sonografie und Koloskopie. Zum Teil erfolgten die Kontrollen alle 3 Monate kurz nach der Operation bis hin zu jährlichen Vorstellungen.

In einem Fall wurde ein CT-Scan sowie eine SRS und ein PET durchgeführt, in einem Fall ein CT und eine SRS sowie einmal nur die CT-Untersuchung. MRT-Untersuchungen, eine SRS und eine Echokardiografie kamen in einem Fall zum Einsatz.

Fünf der Patienten starben bisher, davon zwei aufgrund des fortgeschrittenen bzw. progredienten Tumorleidens, wobei der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Versterben in einem Fall 0,2 Jahre betrug und im anderen Fall bei metachronen Lebermetastasen 9 Jahre.

Rektum

In sechs Fällen wurde eine Tumornachsorge nötig, in zehn Fällen erfolgte keine NeT-spezifische Nachsorge. Ein Patient wurde palliativ betreut.

Im Rahmen des Follow ups wurden die Laborwerte CgA und 5-HIES bestimmt, ebenso wurden Kontrollkoloskopien durchgeführt, in zwei Fällen erfolgte eine SRS. Die Abstände betrugen hierbei 6 Monate bis ein Jahr.

Zwei der Patienten starben bisher, davon ein Patient aufgrund des neuroendokrinen Karzinoms, wobei der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Versterben 0,1 Jahr betrug.

3.8. Zusammenfassender Vergleich der verschiedenen GEP-NeT-Lokalisationen

Das Durchschnittsalter der von uns untersuchten Patienten lag bei Erkrankungsbeginn bei $61,62 \pm 14,83$ Jahren. 58 % der Patienten waren Männer, 42 % Frauen. Am häufigsten waren prozentual die Appendix vermiformis (26 %) sowie in etwa gleicher Häufigkeit Magen, Pankreas, Jejunum/Ileum und Rektum (14-16 %) von neuroendokrinen Tumoren betroffen.

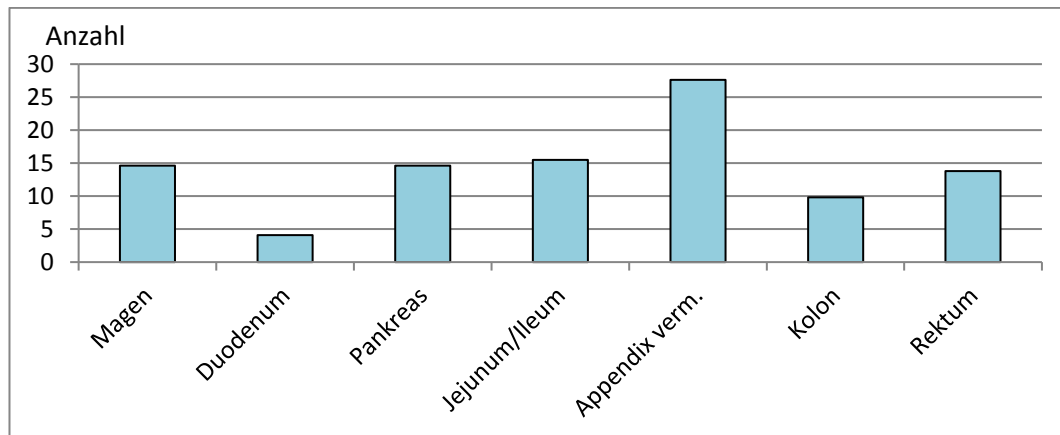


Abbildung 17: Absolute Verteilung der GEP-NeT

	Anzahl absolut / %	Inzidenz / 100.000/ Jahr	Inzidenz nach ENETS	funktionelle Aktivität
Magen	18 / 14,6	0,25	0,2	1
Duodenum	5 / 4,1	0,08	0,02	0
Pankreas	18 / 14,6	0,25	0,3	4
Jejunum/Ileum	19 / 15,5	0,27	0,29	1
Appendix verm.	32 / 26,1	0,46	0,3	1
Kolon	12 / 9,8	0,18	0,2	2
Rektum	17 / 13,8	0,24	0,2	0

Tabelle 11: Vergleich der GEP-NeT bezüglich Inzidenz und funktioneller Aktivität

Eine funktionelle Aktivität konnte bei etwa jedem 10. Tumor nachgewiesen werden. Im Pankreas waren 22 % der NeT funktionell aktiv, im Colon waren es 16,7 %. GEP-NeTs anderer Organe wiesen deutlich seltener eine funktionelle Aktivität auf.

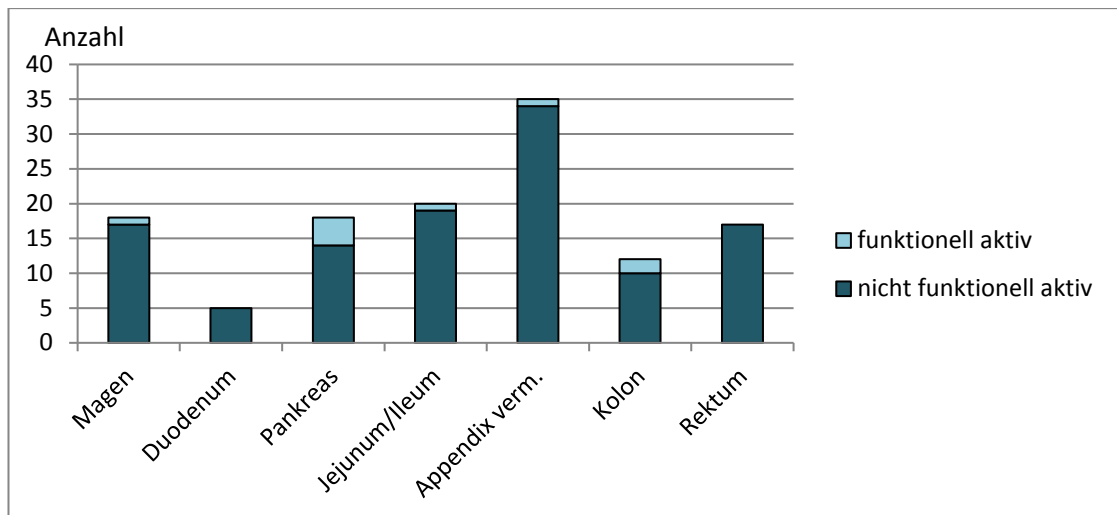


Abbildung 18: Verteilung der funktionell aktiven/ nicht aktiven GEP-NeT

Zu 68 % zeigte sich der NeT als Zufallsbefund, davon zum größten Teil (77 %) intraoperativ. Bei den NeT, die keinen Zufallsbefund darstellten und bei denen die NeT-Diagnose präoperativ bekannt war, zeigte sich in der präoperativen Diagnostik, dass in 13 von 24 Fällen der CGA-Wert im Blut bestimmt worden war, der 5-HIES-Wert wurde in 8 Fällen bestimmt. EUS und SRS wurden in 12 bzw. 13 Fällen durchgeführt.

Vor allem die NeT des Magens, der Appendix vermiformis und des Rektums zeigten sich oft in einem frühen Stadium in Zusammenhang mit einer kleinen Größe sowie einem niedrigen Malignitätsgrad. Dementgegen wiesen die NeT des Jejunums/Ileums und des Kolons häufig einen erhöhten Malignitätsgrad bei bereits fortgeschrittenen Tumorstadien auf.

	Grad G1	G2	G3	nicht eruierbar
Magen	11	5	0	2
Duodenum	3	1	0	1
Pankreas	11	4	1	2
Jejunum/Ileum	6	7	1	5
Appendix verm.	24	4	0	8
Kolon	5	3	4	0
Rektum	14	2	1	0

Tabelle 12: Lokalisation in Beziehung zum Malignitätsgrad G

Die durchschnittliche Tumorgroße betrug $1,62\text{cm} \pm 1,23\text{cm}$. 89 % der GEP-NeT reagierten positiv mit CGA-Antikörpern, 97 % wiesen eine positive Reaktion mit SP-Antikörpern auf und 53 % reagierten positiv mit den Antikörpern für Serotonin bezogen auf den Primärtumor.

Das Therapiekonzept war in 77 % der Fälle kurativ angelegt, in 23 % der Fälle lag ein palliatives Therapiekonzept vor. Bei 49 Patienten wurde der Primärtumor offen chirurgisch entfernt, bei 16 Patienten laparoskopisch und bei 4 Patienten wurde während der Operation der laparoskopische Eingriff zum offenen Eingriff konvertiert. Eine Polypektomie erfolgte in 21 Fällen, eine endoskopische Mukosaresektion in drei Fällen. Lediglich Biopsien wurden bei 13 Patienten durchgeführt. Der Primärtumor wurde in 68 % der Fälle R0-reseziert, in 11 % der Fälle lag eine R1-Resektion vor und 21 % der Fälle waren R2-reseziert.

Fernmetastasen traten vor allem bei Dünndarm- und Kolon-NeT in bis zu 50 % der Fälle auf (Jejunum/Ileum 6/19 Fälle, Kolon 6/12 Fälle). Hauptsitz der Fernmetastasen war naturgemäß die Leber in 18/21 Fällen.

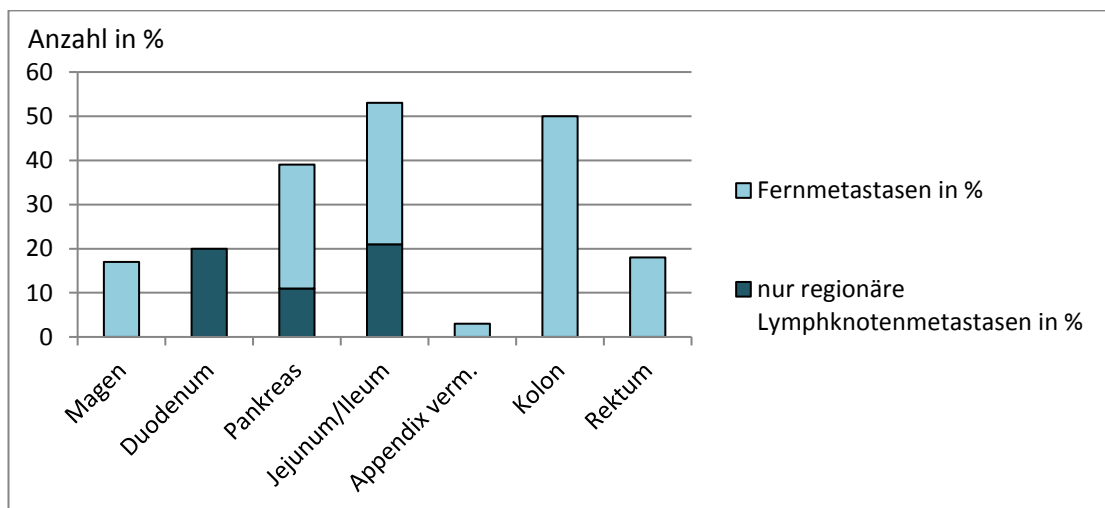


Abbildung 19: Metastasierungsverhalten der GEP-NeT

Sandostatin wurde perioperativ in 5 Fällen verabreicht und als Langzeittherapie in 11 Fällen angewendet, dabei zur Symptomkontrolle in 6 Fällen und zur

Verhinderung eines Progresses in 5 Fällen. Von diesen 5 Fällen wurde Sandostatin bei zwei metastasierten NeT des Ileums und einem metastasierten NeT des Pankreas und je einmal bei postoperativ persistierendem, hohen CGA und einmal bei multiplen NeT des Pankreas bei MEN1+2a eingesetzt.

In 9 Fällen wurde eine Chemotherapie bei Metastasierung geplant (1x Grad 1, 4x Grad 2, 3x Grad 3), aber z.B. aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht mehr durchgeführt, in 8 Fällen wurden die Patienten mit einer Chemotherapie behandelt (in einem Fall neoadjuvant (G2), in einem Fall adjuvant (G2) und in 6 Fällen palliativ (1x Grad 1 mit Fluorouracil und Streptozotocin im Rahmen einer ENET-Studie; 5x Grad 2). Häufige Kombinationen waren Temodal und Avastin, FOLFOX oder bei kolorektalen Karzinomen Fluorouracil und Folsäure gemäß AIO-Schema.

	kurative Resektion	Sandostatin	Chemotherapie	Zweitmalignom absolut / %
Magen	12	1	1	4/ 22
Duodenum	2	0	0	0/ 0
Pankreas	10	4	5	6/ 33
Jejunum/Ileum	14	4	2	5/ 26
Appendix verm.	33	1	1	5/ 15
Kolon	6	1	1	3/ 25
Rektum	14	0	1	3/ 18

Tabelle 13: Operative und medikamentöse Therapie der GEP-NeT sowie Zweitmalignomhäufigkeit

In 58 % der Fälle war eine Tumornachsorge angezeigt, in 16 % wurde der Patient palliativ behandelt, in 6 % der Fälle entschied man sich für best supportive care und 20 % der Fälle wiesen keine weitere tumorspezifische Behandlung auf.

MEN-Syndrome mit positiver Genanalyse bestanden in insgesamt 4 aller untersuchten Fälle, von denen sich 1 Geschwisterpaar in unserer Behandlung befand und beim Bruder eines weiteren Falles ebenfalls eine entsprechende Mutation bekannt war. Dreimal ließ sich eine MEN1-Mutation nachweisen, in einem Fall lag eine Kombination aus MEN1+IIa vor bei positivem Nachweis je einer Mutation der beiden Eltern.

Syn- und metachrone Zweitmalignome gastrointestinaler NeT fanden sich in insgesamt 24 % der Fälle (30 Zweitmalignome), davon zeigten sich Karzinome des Gastrointestinaltraktes mit 47 % (14 Fälle) am häufigsten, gefolgt von Karzinomen des Urogenitaltraktes mit 30 % (9 Fälle). Gehäuft stellen sich NeT des Ileums zusammen mit einem Karzinom des Colons dar, davon in 3/4 Fällen mit einem Zökumkarzinom.

Zweitmalignome:	Ösophagus	Magen	Duodenum	Colon	Rektum
Magen-NeT	1	1			
Duodenum-NeT					
Pankreas-NeT			1	1	
Jejunum/Ileum-NeT		1		4	
Appendix verm.-NeT		1		1	1
Kolon-NeT	1				
Rektum-NeT				1	

Tabelle 14: Lokalisation der Zweitmalignome bei GEP-NeT in Abhängigkeit vom Primärsitz

Bei den Zweitmalignomen im Urogenitaltrakt zeigte sich mit 4 Fällen das Prostatakarzinom führend, gefolgt von je zwei Fällen von Harnblase und Zervix.

19 Patienten starben im Verlauf, davon 9 im Zusammenhang mit dem GEP-NeT.

4. Diskussion

4.1. Neuroendokrine Tumoren des Magens

Bis zu 23 % aller neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Traktes sind gastral lokalisiert [6], in unserer Studie fanden sich 15 % der NeT im Magen.

Die Inzidenz gastraler Tumoren beträgt laut ENETS 0,2/100.000 Einwohner/Jahr [7], vergleichbar zu der von uns gefundenen Inzidenz von 0,25/100.000 Einwohner/Jahr.

Die gastralen NeT lassen sich abhängig von ihrer Genese in drei Typen einteilen:

Beim Typ 1-Tumor, der mit 70-80 % aller neuroendokrinen Tumoren des Magens die größte Gruppe darstellt [8], entstehen diese Neoplasien auf dem Boden einer chronisch atrophischen Gastritis aus einer ECL-Zell-Hyperplasie, Frauen sind gehäuft betroffen [9]. Bei uns stellten die Typ1-Tumoren 61 % der gastralen Tumoren dar, davon mit einem Geschlechterverhältnis von 1:0,6. Beim Typ 2, der mit 5-6 % am seltensten [7] und in unserer Erhebung nicht vorkommt, treten die Tumoren nahezu ausschließlich als Gastrinome im Rahmen vom MEN1-Syndrom oder dem Zollinger-Ellison-Syndrom auf [10]. Der dritte Typ umfasst sporadisch entstandene Tumoren. Diese sind meist schlechter differenziert als Typ 1- und 2-Tumoren und stellen etwa 14-25 % aller neuroendokrinen Neoplasien des Magens dar. [7] In unserer Studie sind meist Männer nach dem 50. Lebensjahr betroffen. [10, 11] In unserer Studie stellten sich Typ 3-Tumoren in insgesamt 28 % der Fälle dar, wobei alle Patienten männlich und im Durchschnitt 65,9 Jahre alt waren (Median 64 Jahre).

Neuroendokrine Tumoren des Magens Typ 1 werden häufig als Zufallsbefunde im Rahmen einer Gastroskopie gefunden, da sie oft symptomlos sind [12, 13], so auch in unserer Studie. Die Typ 3-Tumoren wiesen häufiger tumorassoziierte Symptome wie Gewichtsabnahme auf, was typisch für diese Gruppe ist. [7] Zum Staging wurde wie auch in den ENETS Consensus Guidelines empfohlen am häufigsten die Abdomensonographie sowie CT- und MRT-Untersuchungen als auch eine Somatostatinrezeptorzintigraphie zur Darstellung von Metastasen durchgeführt. [7] Gegebenenfalls kann die Staginguntersuchung durch einen endoskopischen Ultraschall zur Suche nach regionären Lymphknotenmetastasen

ergänzt werden, ebenso kann sie zur Bestimmung der Eindringtiefe des Primärtumors beitragen [14].

Eine präoperative Bestimmung von Chromogranin A (CgA) war bei vier Patienten dokumentiert. Laut ENETS sollte Chromogranin bei jedem Patienten mit Verdacht auf einen gastralen NeT bestimmt werden. [14, 15] Zusätzlich wird empfohlen, den Serumgastrin und den pH-Wert zu bestimmen, wobei der Wert laut ENETS stets erhöht ist [14]. Weitere dokumentierte, präoperativ geprüfte Werte waren Neuronenspezifische Enolase (NSE), Gastrin und Serotonin sowie 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES). Diese Werte können bei Bedarf erhoben werden, dienen jedoch nicht unbedingt der Allgemeindiagnostik gastraler NeT. [7]

Eine Mutationsanalyse wird empfohlen, wenn der Verdacht auf einen Typ2-Tumor bzw. ein MEN-Syndrom vorliegt. [7] In unserer Studie fanden sich jedoch keine Hinweise auf eine genetische Komponente.

Bei Typ 1- und Typ 2-Tumoren unter 1 cm Durchmesser ist es möglich, die Patienten jährlich zur Kontrolle des Lokalbefundes einzubestellen. [7] Bei Tumoren, die größer sind, jedoch noch nicht invasiv wachsen, kann der Tumor endoskopisch, zum Beispiel per Schlingenendoskopie oder EMR abgetragen werden. [7] Wenn eine Infiltration über die Submucosa hinaus oder eine R1-Situation nach Abtragung des Polypen besteht, wird eine chirurgische Resektion empfohlen. [7] Dies wurde bei uns auch entsprechend umgesetzt.

Im Falle eines Typ 3-Tumors sollte die Resektion wie bei gewöhnlichen Adenokarzinomen des Magens unter onkologischen Gesichtspunkten erfolgen [14], dies wurde in unserer Studie überwiegend über minimalinvasive Eingriffe durchgeführt.

Eine medikamentöse Therapie mit Sandostatin wird noch diskutiert, um z.B. die Hypergastrinämie und das ECL-Zell-Wachstum zu beschränken. [7] Möglich ist die Gabe bei einem seltenen Serotoninsyndrom, wie bei einem unserer Patienten, der eine Dauertherapie mit Sandostatin erhielt. Chemotherapien werden hauptsächlich

bei metastasierten Tumoren Typ 3 angewendet. In unserer Studie erhielt z.B. ein Patient mit einem sporadischen NeT mit Lebermetastasen eine Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil sowie eine Peptid-Radiorezeptorthherapie bei vorangegangener positiver Somatostatinrezeptorszintigraphie.

Wichtig bei Biopsien von Magentumoren ist ebenso die Biopsie makroskopisch unauffälliger Schleimhaut aus dem Fundus/Korpus und dem Magenantrum, um beispielsweise sicher eine chronisch atrophe Gastritis als Ursache für einen gastralen NeT Typ 1 diagnostizieren zu können. [16] Eine Biopsie sollte in allen Fällen bei Verdacht auf neuroendokrine Tumoren des Magens durchgeführt werden. [7] Zusätzlich zur üblichen HE-Färbung werden immunhistochemische Untersuchungen auf CgA und SP empfohlen [17], dies wurde in 7 Fällen vollständig durchgeführt, in 17 Fällen wurde mindestens CgA bestimmt. Die Bestimmung der Mitoserate/10HPF sowie der Ki67-Index werden ebenfalls in jeder Biopsie empfohlen, damit ein Grading des Tumors festgelegt werden kann. [2, 18]

Dies wurde in unserem Patientengut ebenfalls nach Veröffentlichung des WHO-Gradings häufig durchgeführt.

Nach der Tumorentfernung kann eine gastroscopische Kontrolle abhängig von Tumortyp (1 und 2) und Größe alle 1-2 Jahre erfolgen. [14] Zusätzlich zur klinischen Untersuchung können bei chronisch atrophischer Gastritis und perniziöser Anämie der Eisen- und Vitamin B12-Spiegel bestimmt werden, sodass gegebenenfalls eine Korrektur der Werte erfolgen kann. [14] Typ 3-Tumoren erfordern wie gewöhnliche Adenokarzinome des Magens eine intensivere Nachsorge wie Bildgebung und Chromogranin A-Bestimmung. [7]

Diese Zeiträume wurden im Allgemeinen auch bei uns empfohlen, wobei Therapie und Nachsorge auch immer Individualentscheidungen gemeinsam mit dem Patienten und in Anbetracht seiner Grunderkrankungen darstellen.

4.2. Neuroendokrine Tumoren des Duodenums/ der Ampulla Vateri

Laut ENETS zeigen sich nur 1,9-3,8 % aller GEP-NET im Duodenum [19], die von uns festgestellte Häufigkeit beträgt 4 % und stimmt hiermit gut überein.

In unserer Studie ließen sich alle fünf Fälle den nichtfunktionellen Tumoren zuordnen. Hier gibt auch die ENETS an, dass etwa 90 % aller duodenalen NET nicht funktionell seien, auch wenn eine Synthese von Peptiden oder Aminen bestehe. [7]

Das Haupterkrankungsalter liegt laut ENETS in der sechsten Dekade [7], bei uns ließ sich ein mittleres Erkrankungsalter von 61,2 Jahren feststellen. Die Geschlechterverteilung in unserer Studie beträgt 1,5:1 (drei weibliche und zwei männliche Patienten), wobei die ENETS eine leichte männliche Bevorzugung angibt. [7]

Da neuroendokrine Tumoren des Duodenums auch im Rahmen einer MEN auftreten können, empfiehlt sich bei Verdacht (positive Familienanamnese, multiple Tumoren) eine genetische Untersuchung. [7]

Als Zufallsbefund finden sich üblicherweise viele der NeT des Duodenums bei Gastroduodenoskopien [7], in unserer Studie 80 %.

Das neuroendokrine Karzinom fiel mit abdominellem Druckschmerz und Übelkeit auf, wobei Schmerzen bei duodenalen NeT in 37 ± 8 % der Fälle als häufigstes Symptom beschrieben werden. Auch Übelkeit ist mit 4 ± 8 % keine ungewöhnliche Begleiterscheinung. [20, 21]

Die Gastroduodenoskopie sowie die Biopsie stellen die sensitivste Methode zum Nachweis eines duodenalen NeT dar. [19]

Bildgebende Verfahren wie Abdomensonographien, CT und MRT fallen aufgrund der geringen Größe der Tumoren (häufig unter 2 cm Durchmesser) und dem üblicherweise noch frühen Tumorstadium mit Infiltration der Mukosa oder Submukosa zumeist negativ aus. [20, 21] Eine Möglichkeit wäre die Somatostatinrezeptorszintigraphie, welche etwa eine Sensitivität von 0,5 bei Tumoren von unter 1 cm Größe aufweist. Für Lymphknotenmetastasen, welche

jedoch in bis zu 40-60 % der Fälle (in unserer Studie 1/5 Fälle) auftreten, sei sie aber mit die beste Methode. [22] Zum weiterführenden Staging wird zusätzlich eine CT empfohlen. [23]

Weiterhin wurde in zwei Fällen eine Endosonographie zur Differentialdiagnostik eines Pankreastumors angewandt. Diese kann jedoch auch zum lokalen Staging angewendet werden. [23]

Im fortgeschrittenen Stadium des NET mit Fernmetastasen wird zudem eine Bildgebung mit SRS, MRT und/ oder Szintigraphie zur Detektion von Knochenmetastasen empfohlen, da diese Tumorstadien andere Behandlungsrichtlinien erfordern. [19]

Bei präoperativer NeT-Diagnose wurde wie vorgeschlagen Chromogranin A positiv getestet (laut ENETS in 56-100 % der Fälle. [19] Wenn der Verdacht auf eine Hormonproduktion des Tumors vorliegt oder durch Immunhistochemie nachgewiesen wurde, liegt eine Testung auf diese Stoffe nahe. In unserer Studie wurde zusätzlich 5-HIES (normwertig) bestimmt. Eine laborchemische Erweiterung sollte bei zugrundeliegenden Syndromen (M. Recklinghausen, MEN) erfolgen. [19]

Eine Festlegung auf die erfolgreichste Entfernungsmethode neuroendokriner Tumoren des Dünndarms ist bisher nicht erfolgt, auch aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren. Endoskopische Methoden stehen laparoskopischen sowie offen durchgeführten Exzisionen gegenüber. [24, 25] Im Allgemeinen wird von der ENETS hierzu empfohlen, Tumoren mit einer Größe von bis zu 1 cm und ohne regionäre Metastasen endoskopisch und Tumoren mit mindestens 2 cm Größe oder Lymphknotenmetastasen chirurgisch zu entfernen. Bei Tumoren mit intermediärer Größe ist die Methode der Wahl noch umstritten. [19]

In unserer Studie erfolgte eine chirurgische Entfernung bei bereits lokal metastasiertem neuroendokrinen Karzinom sowie eine endoskopische Entfernung bei geringen Tumorstadien. Meist kann ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden (bei uns 5/5 Fälle). [19]

Laut ENETS stellen sich 50-75 % der duodenalen NeT als gut differenzierte NeT dar, 25-50 % entsprechen neuroendokrinen Karzinomen. [19] Bei uns fand sich ein neuroendokrines Karzinom unter insgesamt fünf neuroendokrinen Tumoren des Duodenums (20 %).

Im Vergleich mit den Angaben der ENETS Consensus Guidelines [19] zeigen sich folgende Gradverteilungen abhängig von Mitoserate und Ki-67-Index (ein Fall konnte aufgrund fehlender Angaben nicht eingeordnet werden):

Grad	Prozentuale und absolute Häufigkeit in Vorpommern	Angaben nach ENETS Consensus Guidelines 2012
NeT G1	60 % (3)	50-75 %
NeT G2	20 % (1)	25-50 %
NeT G3 (NeC)	0	<1-3 %

Tabelle 15: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Grade duodenaler NeT unserer Studie und nach ENETS [7]

Abhängig vom histopathologischen Grad G zeigten sich drei der neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms im Stadium I und einer der Tumoren aufgrund von Lymphknotenmetastasen im Stadium IIb. [19, 26]

Die ENETS empfiehlt neben der Standardfärbung HE eine immunhistochemische Färbung von CgA sowie SP. [19] Diese beiden neuroendokrinen Marker wurden in 4 von 5 Fällen bestimmt. Bei klinischen Hinweisen können weitere immunhistochemische Färbungen auf Gastrin, Somatostatin und Serotonin durchgeführt werden. [19] In unserer Studie fanden sich diese zusätzlichen Färbungen in 3 von 5 Fällen.

Zum Grading sollten weiterhin Mitoserate sowie der Ki67-Index ermittelt werden. [19] Diese Angaben erfolgten in 4 von 5 Fällen zumindest anteilig.

Zur Nachsorge empfiehlt die ENETS bei endoskopischer R0-Resektion eines nicht funktionellen NeT 6, 24 und 36 Monate postoperativ je eine Gastroduodenoskopie, eine Abdomensonographie oder CT und eine laborchemische CgA-Bestimmung durchzuführen. [19] Bei chirurgischer Entfernung aufgrund eines größeren Tumors

oder höheren Tumorstadiums wird 6 und 12 Monate postoperativ sowie danach jährlich für mindestens 3 Jahre eine CT, SRS und CgA-Bestimmung empfohlen. [19] Zusätzlich kann bei Auffälligkeiten eine EUS durchgeführt werden. [19] In den von uns nachverfolgbaren Fällen konnten die Richtlinien zum großen Teil umgesetzt werden. In einem Fall wurde statt CgA NSE bei präoperativ erhöhten Werten als Verlaufsparemeter eingesetzt.

4.3. Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Pankreastumoren werden in funktionell aktive und nichtfunktionelle Tumoren eingeteilt. Bei uns wiesen 15 neuroendokrine Tumoren des Pankreas sowie zwei autopsisch festgestellte neuroendokrine Pankreastumoren keine Hormonüberexpression auf, dies zeigen auch die Daten der ENETS mit 60-90 % nichtfunktioneller pankreatischer NeT. [27] Die Inzidenz neuroendokriner, nichtfunktioneller Tumoren des Pankreas beträgt 0,39/100.000 Einwohner/Jahr, vergleichbar mit von der ENETS angegebenen Inzidenz von 0,35-0,4/100.000 Einwohner/Jahr. [28] Das mittlere Erkrankungsalter beträgt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei nichtfunktionellen Tumoren 63 Jahre (Median 60 Jahre). Hierzu gibt die ENETS ein mittleres Erkrankungsalter im fünften Lebensjahrzehnt an. [28]

Die Geschlechterverteilung beträgt bei nicht funktionellen Tumoren 1,13:1 (9 Patientinnen und 8 Patienten), auch laut ENETS besteht eine annähernd gleiche Geschlechterverteilung. [28]

Funktionell aktiv zeigten sich in unserer Studie vier Tumoren, zwei Insulinome, ein Rezidiv eines Glukagonoms sowie ein ACTHom.

Die Inzidenz der Insulinome beträgt also 0,19/100.000 Einwohner/Jahr, in den Consensus Guidelines ist eine Inzidenz von 0,1-0,3/100.000 Einwohner/Jahr angegeben. [29]

Die Inzidenz der anderen beiden funktionellen Tumoren beträgt 0,02/100.000 Einwohner/Jahr.

Bei den funktionellen Tumoren waren ausschließlich Männer (4 Patienten) betroffen, wobei die ENETS hier eine annähernde Gleichverteilung zwischen den Geschlechtern angibt. [29] Das mittlere Erkrankungsalter bei funktionellen NeT beträgt in unserer Studie 63 Jahre (Median 66 Jahre). Hierzu ist in den Consensus Guidelines ebenfalls ein gehäuftes Auftreten im fünften Lebensjahrzent angegeben. [29]

8 % der nichtfunktionellen, neuroendokrinen Tumoren des Pankreas treten im Rahmen eines MEN-Syndroms auf. [27] Bei uns zeigten sich drei von insgesamt 20 Tumoren unter dieser Grunderkrankung (15 %), wohingegen alle drei Patienten mit einem MEN-Syndrom in unserer Studie auch Tumoren des Pankreas aufwiesen (laut ENETS 55 %). [28]

In vier Fällen erfolgte Tumorsuche aufgrund einer hormonellen Aktivität des Tumors (zwei Insulinome, ein Glukagonom und ein neuroendokrines, ACTH-produzierendes Karzinom.)

Die nichtfunktionellen Tumoren fielen zumeist durch Oberbauch- und Rückenschmerzen sowie Völlegefühl auf, übereinstimmend zu Angaben der ENETS. Zusätzlich können Gewichtsverlust und Ikterus auftreten. [28]

Die Tumoren der MEN-Patienten wurden im Rahmen von gehäuftten Kontrollen entdeckt.

Bei den funktionell aktiven Tumoren erfolgte die Diagnostik entsprechend dem ENETS-Goldstandard mit Fastentest bzw. dem Dexamethason-Hemmttest. Zusätzlich kann eine laborchemische Untersuchung auf C-Peptid erfolgen. [29]

Das ACTHom wurde wie von der ENETS empfohlen auf CgA, ACTH, Cortisol sowie im Dexamethasontest untersucht [30].

Laborchemisch empfiehlt die Consensus Guideline weiterhin die Bestimmung von CgA als Verlaufssparameter [28], was bei unserem Patientengut auch umgesetzt

werden konnte. Eine ausgedehnte Untersuchung auf andere erhöhte Laborparameter sei laut ENETS bei fehlender Klinik nicht nötig. [28]

An apparativen Untersuchungen sind die Sonographie, die Endosonographie und die CT zu nennen, die in der überwiegenden Zahl unserer Fälle positive Befunde erbrachten (Sensitivität bezüglich des Primarius: Sonographie 46 %, Endosonographie 89 %, CT 82 %). Dieses Vorgehen wird auch in den Consensus Guidelines empfohlen. [28] Je nach Verfügbarkeit kann auch eine MRT-Untersuchung statt einer CT eingesetzt werden.

Bei Insulinomen kann auch ein intraoperativer Ultraschall helfen, den Primarius zu lokalisieren und z.B. den Bezug zu Gefäßen darzustellen, um die Therapie der Wahl bestimmen zu können.

Eine SRS wird aufgrund der höchsten Sensitivität mit 90 % zur Suche extrahepatischer Tumormanifestationen aufgeführt. [28] In unserer Studie wurde eine SRS in allen MEN1-Fällen, bei drei von vier hormonaktiven und vier hormoninaktiven Tumoren angeschlossen, die lediglich in 44 % der untersuchten Fälle eine tumorspezifische Mehranreicherung aufwies.

Eine Mutationsanalyse bezüglich einer MEN erfolgte in fünf Fällen, davon fielen drei Analysen positiv aus (zwei MEN1, eine MEN1+2A). Hierzu empfiehlt die ENETS ebenfalls, dann Mutationsanalysen durchzuführen, wenn eine familiäre Belastung oder der Verdacht auf ein MEN-Syndrom besteht, wenn multiple Tumoren des Pankreas oder Vorläuferläsionen vorliegen. Neben der Testung auf ein MEN-Syndrom sollte ebenfalls ein von Hippel-Lindau-Syndrom ausgeschlossen werden, da auch in Rahmen dieser Erkrankung bis zu 16 % der Patienten einen neuroendokrinen Tumor des Pankreas aufweisen. [27]

Bei Insulinomen wird, wenn möglich, eine Enukleation empfohlen, ansonsten sollte eine Pankreasteilresektion erfolgen. Auch ein laparoskopischer Eingriff kann möglich sein. [27, 28] In einem Fall konnte das Insulinom laparoskopisch enukleiert

werden, der andere Patient mit Insulinom und bereits erfolgter Lebermetastasierung lehnte eine Operation ab.

Bei anderen funktionellen und nichtfunktionellen Tumoren kann die Entfernung von der Enukleation bis zur Whipple-Operation reichen, abhängig von Lage und biologischem Verhalten des Tumors. [27, 30] Das ACTHom wurde mit Whipplescher Operation sowie Leberteilresektion entfernt, das Glukagonom wurde primär mit Pankreaslinksresektion und Splenektomie behandelt, bei Rezidiv erfolgte eine erneute Lymphadenektomie sowie eine Leberteilresektion.

Die Empfehlung der ENETS zu nichtfunktionellen Tumoren lautet, dass bei einer Tumorgöße von über 2 cm eine weitreichende Resektion, gegebenenfalls mit Einbeziehung umgebender Organen, erfolgen sollte. [27] Die nichtfunktionellen pankreatischen Tumoren in unserer Studie wiesen überwiegend eine Größe von über 2 cm auf und wurden daher häufig onkologisch leitliniengerecht reseziert. Kleinere Tumoren waren zum Teil Zufallsbefunde bei Operation anderer pankreatischer Tumoren. In zwei Fällen mit frühem Erkrankungsstadium wurde ein laparoskopischer Eingriff, einmal mit Enukleation (1,8 cm Tumordurchmesser), einmal mit Pankreaslinksresektion (2,1 cm Tumordurchmesser) durchgeführt.

Aufgrund bisher fehlender Daten zum Überleben bei wahrscheinlich benignen Tumoren <2 cm sollten das perioperative Risiko sowie Langzeitkomplikationen gegen den Nutzen einer kurativen Resektion abgewogen werden. [27, 28]

Bei den MEN-Patienten wurde der pankreatische NeT mit einer Mindestgröße von je 2,1 cm oder Vorliegen multipler Tumoren jeweils offen chirurgisch entfernt. Vor allem bei Vorliegen einzelner, kleinerer Tumoren wird jedoch auch hier die Resektion noch kontrovers diskutiert. Bei multiplen, kleinen und makroskopisch nicht eindeutig abgrenzbaren Tumoren im Rahmen eines Syndroms kann aber auch eine prophylaktische Pankreasresektion in Erwägung gezogen werden. [27, 28]

Lebermetastasen können wie bei unseren Patienten chirurgisch entweder synchron zum Primarius oder später entfernt werden. Intraoperativer Ultraschall wird zur Detektion weiterer Lebermetastasen empfohlen. [28] Parallel sollte auch eine Cholezystektomie erfolgen, um möglichen Nebenwirkungen späterer Therapien

vorzubeugen, wie zum Beispiel die Entwicklung von Gallensteinen unter Somatostatinanaloga. [28]

Alternativ kann eine Ablation der Lebermetastasen, vor allem zum Debulking durchgeführt werden (Chemoembolisation, Radiofrequenzablation oder Radioembolisation). [28] In einem Fall wurde auch bei einem Patienten unserer Studie eine palliative Radiofrequenzablation der Lebermetastasen durchgeführt.

Eine langfristige Sandostatingabe erfolgte bei allen hormonaktiven Tumoren sowie bei einem MEN-Patienten. Perioperativ wurde Sandostatin in fünf Fällen bei nichtfunktionellen Tumoren verabreicht. Die ENETS empfiehlt hierzu ebenfalls eine Sandostatingabe zur Eindämmung perioperativer Hormonkrisen. [28]

Bei Insulinomen kann besonders Diazoxid zur Vermeidung hypoglykämischer Zustände eingesetzt werden [29], was bei uns jedoch nicht nötig war.

Histopathologisch und immunhistochemisch sollten neben der Färbung auf CgA und SP die Bestimmung der Mitoserate sowie des Ki67-Index vorgenommen werden [27-30], bezüglich der Proliferation erfolgte dies in allen Fällen.

CgA wurde in einem Fall nicht bestimmt, die Färbung auf Synaptophysin erfolgte in sieben Fällen nicht.

Da einige wenige Insulinome trotz korrekter Diagnose nicht positiv mit dem Antikörper gegen Insulin reagieren, wird diese Färbung nicht zwangsläufig empfohlen. [29] Abhängig von der Klinik können weitere Färbungen bezüglich der Hormonproduktion durchgeführt werden. [28, 30]

Bei funktionellen NeT wird aufgrund häufig weit fortgeschrittener Erkrankungen eine regelmäßige Nachsorge im Abstand von 3-12 Monaten mit klinischer Untersuchung, Laborkontrollen und Bildgebung empfohlen, jedoch fehlen unterstützende Daten. [30] In unserer Studie wurde ein Patient mit Insulinom nach kurativer Therapie und bei subjektivem Wohlbefinden jährlich kontrolliert, der zweite Patient mit einem Insulinom hatte eine Operation abgelehnt und erhielt daher alle 2 Wochen Sandostatin sowie alle 2 Monate eine Wiedervorstellung in der

endokrinologischen Ambulanz und jährlich eine CT-Untersuchung. Die zwei anderen Patienten mit funktionellen Tumoren wurden palliativ betreut.

Bei nichtfunktionellen NeT mit erhöhtem Proliferationsindex wird nach kürzerer Zeit postoperativ die erste Kontrolle angeraten, gefolgt von jährlichen Kontrollen mit klinischer Untersuchung, Labor und Bildgebung, zusätzlich sollte 6 Monate postoperativ eine SRS erfolgen. Bei höhergradig malignem Verhalten des Tumors sollten die Abstände der Kontrollen postoperativ von 3 bis 6 Monaten betragen, abhängig vom Proliferationsgrad und dem Erkrankungsstadium. [27, 28]

Die Patienten mit einem MEN-Syndrom wurden engmaschig alle 3-6 Monate wiedereinbestellt, später zum Teil jährlich. Es wurden die empfohlenen Untersuchungen mit Laborkontrollen von CgA sowie Bildgebung durchgeführt.

Die Patienten mit einem nichtfunktionellen NeT waren zum Teil ambulant eingebunden oder kurz nach der Diagnosestellung aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums verstorben. Die nachverfolgbaren Patienten wurden abhängig vom biologischen Verhalten ihres Tumors alle 3-6 Monate für 3 Jahre und dann jährlich untersucht.

First line-Biotherapien können zur Stabilisierung des Tumorwachstums bei nichtfunktionellen NeT mit einem niedrigen Proliferationsindex bevorzugt mit Sandostatinanaloga oder Interferon durchgeführt werden. [27, 28] In unserer Studie erhielten insgesamt vier Patienten Sandostatin als Langzeittherapie, in zwei Fällen, um einen Progress einzuschränken, in zwei Fällen zur Symptomkontrolle bei palliativem Ansatz (zwei nichtfunktionelle NeT, ein hepatisch metastasiertes Insulinom, ein NeT im Rahmen eines MEN-Syndroms).

Interferon- α kann im Vergleich zu Sandostatin bei nicht ausreichender Datenlage zur Wirksamkeit mehr Nebenwirkungen aufweisen, sodass hier eher zur second line-Therapie bei ungenügender Symptomkontrolle durch Sandostatin geraten wird. Eine Kombinationstherapie hat bisher keine Vorteile gezeigt. [28, 31] Interferon wurde in unserer Studie nicht benutzt.

Eine adjuvante Chemotherapie wird aktuell aufgrund geringer Daten und fehlenden Hinweisen zur Wirksamkeit nicht empfohlen. [27, 28].

Palliative Chemotherapien, oft bei Tumoren mit höherem Proliferationsindex oder nach fehlgeschlagener Biotherapie, wurden in unserer Studie meist entsprechend der Consensus Guidelines mit 5-FU, Doxorubicin und Streptozotocin sowie teils im Rahmen der ENETS-Studie zu Chemotherapien durchgeführt. [27, 28] Bei nichtfunktionellen NeT mit einem höheren Proliferationsindex wird z.B. eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid empfohlen, dies wurde auch bei einem Patienten unserer Studie angewendet (Malignitätsgrad G3).

4.4. Neuroendokrine Tumoren des Jejunums/Ileums

Neuroendokrine Tumoren des Jejunums/ Ileums traten in unserer Studie mit einer Inzidenz von 0,27/100.000 Einwohner/Jahr auf, der Anteil der gastrointestinalen NeT in unserer Studie betrug 18,1 % (19 Fälle). Hierzu gibt die ENETS in den Consensus Guidelines eine vergleichbare Inzidenz von 0,32-1,12/100.000 Einwohner/Jahr sowie einen Anteil von 23-28 % der Tumoren des Jejunums/Ileums an allen gastrointestinalen NeT an. [32, 33]

Das Haupterkrankungsalter unserer Patienten lag bei 67 Jahren (entspricht dem Median; Mittelwert 63,9 Jahre), das mittlere Erkrankungsalter liegt laut ENETS ebenfalls im 6.-7. Lebensjahrzehnt, wobei die Geschlechterverteilung hier als annähernd gleich beschrieben wird. [33] Die Geschlechterverteilung in unserer Studie hingegen betrug 0,2:1 (drei Patientinnen und 16 Patienten).

Zweitmalignome fanden sich in 5 Fällen (26,3 %). In einem Fall lag sogar ein synchrones Triplekarzinom vor. Dazu sagen die Zahlen der ENETS aus, dass ein Zweitmalignom in 15-29 % der Dünndarm-NeT gefunden wird. [32]

Aufgrund der oftmals nicht vorhandenen Symptomatik oder der langen Karenz bis zur richtigen Diagnose befinden sich diese Tumoren gewöhnlich in einem fortgeschritteneren Stadium mit einer Größe von über 2 cm und/oder Lymphknoten- oder Lebermetastasen (52,6 % der NeT). [33] Tumoren des Jejunums und Ileums werden meist entweder bei der Primariussuche aufgrund von Lebermetastasen oder zufällig bei einer hohen Koloskopie gefunden.

Mögliche Symptome sind zum Beispiel intermittierende abdominelle Beschwerden, Obstruktion oder Ileus. [33]

Bis zu 18 % der Tumoren mit hepatischen Metastasen stellen sich funktionell aktiv dar (in unserer Studie 33,3 %), sodass sich in diesen Fällen bei Serotoninproduktion ein Karzinoidsyndrom mit Flush, Diarrhoe oder Bronchokonstriktion ausprägen kann. [33, 38]

Am häufigsten präoperativ angewandte Verfahren waren die Sonographie sowie die Gastroskopie und Koloskopie, auch zur Suche nach Zweittumoren. Weiterhin wurden in absteigender Häufigkeit zur Primarius- und Metastasensuche die CT- (9 Fälle) und PET-CT-Untersuchung sowie Somatostatinrezeptorzintigraphien (5 Fälle) und MRT-Untersuchungen (3 Fälle) durchgeführt. Eine Echokardiographie wurde bei dem Patienten mit funktionell aktivem NeT angewendet, um ein Hedingersyndrom auszuschließen.

Dieses diagnostische Vorgehen entspricht auch den Empfehlungen der ENETS. [33]

Möglicherweise kann auch vermehrt die Kapselendoskopie zur Detektion oral gelegener Dünndarm-NeT verwendet werden. Zur Anwendung bei PET-Untersuchungen wird nicht der klassische Tracer FDG (Fluordesoxyglucose) empfohlen, sondern HTP (Hydroxytryptophan) oder DOPA (Dihydroxyphenylalanin), dadurch erhöht sich die Detektionsrate gegenüber anderen Bildgebungen mit einer Sensitivität von über 90 %, was vor allem bei kleinen Tumoren entscheidend ist. [33, 34]

Präoperativ wurden lediglich in vier Fällen CgA und in drei Fällen 5-HIES bestimmt, wie auch von der ENETS empfohlen. [33, 38] CgA eignet sich jedoch noch besser als

Verlaufsparemeter denn als primärer Tumormarker, da seine Spezifität bei NeT dieser Lokalisation eher gering ist, zum Beispiel aufgrund der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder bei eingeschränkter Nierenfunktion. [32, 35]

Auch wenn eine familiäre Häufung mancher NeT des Jejunums/ Ileums zu bestehen scheint, konnte eine genetische Grundlage bisher nicht gezeigt werden, sodass die Durchführung einer Mutationsanalyse nicht empfohlen wird. [33, 36]

Eine onkologische Resektion sollte unabhängig von der Tumorgröße bei teils aggressivem Verhalten jejunoilealer NeT durchgeführt werden [33, 37], wie auch bei uns erfolgt.

Auch Lebermetastasen sollten unter Zuhilfenahme intraoperativen Ultraschalls, wenn möglich, primär kurativ reseziert werden. Parallel kann eine prophylaktische Cholezystektomie erfolgen. [33, 38]

Weiterhin wird perioperativ bei funktionell aktiven NeT die Gabe von Sandostatin empfohlen, [33, 38] wie auch bei uns in einem Fall.

Ebenso wird, wenn möglich, eine palliative Tumordebulkingoperation empfohlen, um Komplikationen durch die Tumormasse zu vermeiden, wobei auch hier zusätzlich perioperativ Sandostatin gegeben werden sollte, um Karzinoidkrisen zu vermeiden. [38] In unserer Studie wurde 2 palliativ operierten Patienten Sandostatin verabreicht, ein Patient erhielt keine Prophylaxe. Zwei weitere Patienten wurden notfallmäßig palliativ operiert, sodass hier keine Sandostatingabe bei zuvor unbekanntem NeT erfolgen konnte.

Eine Empfehlung zu offener oder laparoskopischer Technik wird nicht gegeben, da diese Entscheidungen sehr oft individuell getroffen werden müssen. [38]

Wie zuvor beschrieben, ist es typisch für jejunoileale NeT, dass sie sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden. Zur pathologischen Diagnostik gehören sowohl die Bestimmung der Mitoserate und der Ki67-Index sowie immunhistochemische Färbungen auf CgA und SP. [38] In einigen früheren Fällen wurde die Mitoserate nicht angegeben, CgA und SP wurden jedoch überwiegend bestimmt. Die Serotoninbestimmung ist optional

und wurde auch häufig durchgeführt. Möglich ist weiterhin die Bestimmung des sst2A-Rezeptors, wenn eine SRS-Untersuchung nicht möglich ist, sodass in den Fällen dennoch eine gezielte Therapie angestrebt werden kann. [33, 38]

Patienten mit einem NeT des Jejunums/Ileums sollten postoperativ etwa alle 6-12 Monate kontrolliert werden, hierbei sollten neben der klinischen Untersuchung CgA und 5-HIES bestimmt sowie eine CT durchgeführt werden. [38] Eine SRS wird bei Verdacht auf ein Rezidiv empfohlen. Patienten mit einem Tumor mit Malignitätsgrad G3 sollten zumindest zunächst alle 3 Monate kontrolliert werden. [38] Insgesamt wird empfohlen, die Kontrollen jedoch lebenslang durchzuführen, da einerseits häufig Zweitumoren auftreten und andererseits nach 25 Jahren nur noch 23 % der Patienten tumorfrei sind. [38, 39]

Auch bei uns erfolgte eine regelmäßige Nachsorge mit Laborkontrollen sowie Bildgebung, postoperativ dreimonatig bis 3 Jahre nach der Operation, dann erfolgten halbjährliche Wiedervorstellungen. Häufiger musste jedoch auch eine palliative Versorgung durchgeführt werden.

Vier Patienten erhielten wie von der ENETS empfohlen Sandostatin LAR, teils zur Symptomkontrolle, teils wegen Tumorprogresses. Einer der Patienten entwickelte unter Sandostatingabe eine Cholezystitolithiasis mit Cholezystitis.

Chemotherapien wurden in zwei Fällen (Malignitätsgrad G1 und G2) mit palliativem Ansatz bei Lebermetastasierung teils mit FOLFOX oder FOLFIRI und Temodal und/oder Avastin durchgeführt, wobei die ENETS außer bei G3-Karzinomen eher von Chemotherapien abrät, da bei verschiedenen Wirkstoffen und Kombinationen das Ansprechen ähnlich schlecht ist. [32, 38-40]

4.5. Neuroendokrine Tumoren der Appendix vermiformis

Die Inzidenz der bei uns aufgetretenen neuroendokrinen Tumoren der Appendix vermiformis beträgt 0,46/100.000 Einwohner/Jahr (32 Fälle). Im Vergleich dazu gibt die ENETS eine Inzidenz von bis zu 0,4-0,6/100.000 Einwohner/Jahr an. [32] 26 % aller gastrointestinalen NeT in unserer Studie traten also im Bereich der Appendix vermiformis auf, dies entspricht etwa der von der ENETS angegebenen Häufigkeit von 25-30 %. [32]

Die Geschlechterverteilung beträgt 1,67:1 (20 Patientinnen, 12 Patienten). Dies bestätigt auch die Angabe der ENETS, dass eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts von etwa 2:1 besteht. [41]

Das Hauptalter der Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor der Appendix vermiformis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt laut ENETS 38-51 Jahre [38, 42], das mittlere Alter unserer Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung entsprechend bei 40 Jahren. Auch bei uns zeigt sich somit ein Alter, welches deutlich unter dem Durchschnittsalter der Patienten mit der Diagnose eines neuroendokrinen Tumors anderer Lokalisation liegt. Häufig finden sich die NeT der Appendix als Zufallsbefund im Rahmen einer Appendektomie, z.B. bei einer Appendizitis oder bei einer Gelegenheitsappendektomie. [41, 43] In einem Fall trat bei zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits erfolgter hepatischer Metastasierung eines 5 cm durchmessenden NeT ein Karzinoidsyndrom auf, dies kommt laut ENETS bei etwa 1 % aller Appendix-NeT vor. [41]

Zweitmalignome zeigten sich in unserer Studie in 15 % der Fälle, laut ENETS kann die Häufigkeit von syn- oder metachronen Zweitmalignomen sogar bis 29 % betragen. [41, 43]

Zusätzlich traten zwei Fälle von Becherzellkarzinoiden der Appendix vermiformis bei zwei männlichen Patienten (50 und 68 Jahre) auf, die Inzidenz beträgt in Vorpommern also etwa 0,03/100.000 Einwohner/Jahr, die von der ENETS hierzu angegebene Zahl beträgt 0,01-0,05/100.000 Einwohner/Jahr. [32, 44] Becherzellkarzinoide machen etwa 10 % der neuroendokrinen Tumoren der Appendix vermiformis aus, in unserer Studie entspricht der Anteil 6 %. [41]

Eine Geschlechterbevorzugung besteht laut den Consensus Guidelines nicht, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt innerhalb des 5. Lebensjahrzehnts sowie um 70 Jahre [41], hier fügt sich das Alter der beiden Patienten mit 50 und 68 Jahren gut ein. Auch bei uns zeigt sich, dass das mittlere Erkrankungsalter für Becherzellkarzinoide deutlich über dem für NeT der Appendix vermiformis liegt. [41]

Da NeT der Appendix vermiformis als sporadisch entstehende und nicht durch ein Syndrom bedingte Tumoren angesehen werden, ist eine Mutationsanalyse nicht nötig.

Zumeist wurde eine laparoskopische Appendektomie durchgeführt, was in vielen Fällen laut ENETS für eine kurative Resektion eines Appendix-NeT reicht. [41, 47]

Eine weitergehende Resektion (meist eine Rechtshemikolektomie) sollte erfolgen, wenn der Tumordurchmesser über 2 cm beträgt, da die Prognose stark mit dem Tumordurchmesser korreliert oder bei einer tiefen Invasion der Mesoappendix über 3 mm [38, 41, 47], wobei in unserer Studie bei einem Tumordurchmesser von 5 cm eine palliative Rechtshemikolektomie erfolgte. Die Datenlage bezüglich der metastatischen Ausbreitung bei tiefer Invasion der Mesoappendix ist nicht einheitlich und wird kontrovers diskutiert. [38, 41]

Eine Nachresektion sollte allerdings innerhalb von drei Monaten bei unklaren oder nicht tumorfreien Präparaträndern erfolgen. Ein zusätzlicher Grund für eine erweiterte Resektion kann auch eine Tumorlokalisation nahe der Basis der Appendix vermiformis bei vertretbarem perioperativem Risiko sein. [38, 41]

Eine intraoperative Diagnostik vor der Rechtshemikolektomie aufgrund eines Becherzellkarzinoids kann für Tumorresiduen und Lymphknotenmetastasen per CT, MRT, SRS oder PET-CT durchgeführt werden, Lebermetastasen sind auch häufig schon im Ultraschall darstellbar. [41, 46] Zusätzlich sollte vor der Rechtshemikolektomie aufgrund des erhöhten Risikos für Kolonkarzinome [41, 45] eine diesbezügliche Umfelddiagnostik (Koloskopie oder CT mit

Kontrastmitteleinlauf) erfolgen. Dies wurde anteilig auch bei unseren beiden Patienten verfolgt, wobei jedoch keine intensivere Bildgebung als ein Ultraschall zu ermitteln war. Koloskopien wurden jedoch durchgeführt. Weiterhin können laborchemisch CEA, CA 19-9 und CA 125 bestimmt werden.

Zu beachten ist, dass bei Patientinnen mit einem GCC der Appendix vermiformis zusätzlich die Adnexe beidseits mitentfernt werden sollten, da sich hier gehäuft Metastasen finden können. [38, 41] In unserer Studie waren jedoch 2 Männer betroffen, sodass hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

Bei den neuroendokrinen Tumoren der Appendix vermiformis wurden immunhistochemisch hauptsächlich CgA, SP und Serotonin bestimmt, so wie es die ENETS vorsieht (CgA in 24/26 Fällen positiv; SP in 16/16 Fällen positiv; Serotonin in 24/26 Fällen positiv). Seltener wurden zusätzlich Somatostatin, Zytokeratine, NSE, S100 und CD56 getestet.

Bei den Becherzellkarzinoiden wurden immunhistochemisch CgA, SP und CEA bestimmt, zusätzlich wurde PAS gefärbt.

Zum großen Teil wurde auch die Proliferation bestimmt, nach den Empfehlungen der ENETS, wobei andererseits jedoch beschrieben wird, dass der Einfluss des Proliferationsverhaltens noch unklar ist und somit ein Grading auf dieser Grundlage fraglich erscheint. [41, 48] Aktuell werden Becherzellkarzinome wie Karzinome der Appendix vermiformis klassifiziert.

Sandostatin erhielt ein Patient mit metastasiertem neuroendokrinen Karzinom zur Symptomkontrolle. Es war auch eine palliative Chemotherapie (ohne nähere Angaben) geplant, welche jedoch aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht mehr durchgeführt werden konnte. Die ENETS empfiehlt hier aufgrund einer sehr geringen Datenlage eine Chemotherapie entsprechend den Consensus Guidelines NeT des Jejunums/Ileums betreffend, bzw. eine PRRT. [38, 41]

Bei dem bereits metastasierten NeT mit serotoninassoziierter Diarrhoe wurden laborchemisch CgA und 5-HIES bestimmt, beide Werte waren deutlich erhöht (CgA 1063 ng/ml, 5-HIES 1709,1 µmol/l). In der Sonographie ließen sich die hepatischen

Metastasen, jedoch nicht der Primärtumor darstellen. Positiv zeigten sich eine weiterhin erfolgte Koloskopie und ein CT. Eine SRS zeigte keine Tumorherde. Diese genannten laborchemischen und apparativen Untersuchungen werden auch im Rahmen der Nachfolgekontrollen von der ENETS empfohlen. [41]

Eine Tumornachsorge wird bei kurativer Operation und ohne Metastasen mit einer einmaligen CgA- und eventuell 5-HIES-Bestimmung 6-12 Monate postoperativ vorgeschlagen. Bei unsicherem R-Status oder metastasiertem Tumor sollte 6 und 12 Monate postoperativ und dann jährlich eine Kontrolle erfolgen. [38] Ein Follow up erfolgte auch in unserer Studie bei Patienten mit einem größeren NeT oder größerer Eindringtiefe. Kleine NeT mit sicherem R0-Status wurden nicht tumorspezifisch nachverfolgt, ebenso NeT als Zufallsbefunde bei ausgedehntem Zweittumorleiden.

Bei Becherzellkarzinoiden wird in der Tumornachsorge ein Abstand von 3-6 Monaten im ersten Jahr und dann jährlich empfohlen, wie auch in einem Fall bei uns verfolgbar. Untersuchungen beinhalten neben der klinischen Einschätzung Laborkontrollen sowie bildgebende Verfahren.

Allgemein empfiehlt die ENETS jedoch eine Nachsorge der Becherzellkarzinoide im Gegensatz zu den neuroendokrinen Tumoren der Appendix vermiformis laborchemisch eher mit dem karzinoembryonalen Antigen (CEA), CA 19-9 und CA-125 (bei etwa 80 % der Patienten erhöht) anstatt mit den üblichen neuroendokrinen Parametern wie CgA und 5-HIES, obwohl auch hier validierte Studienergebnisse noch fehlen. [38, 49]

Eine lebenslange Kontrolle in Bezug auf metachrone Tumoren wird bei beiden Entitäten jedoch empfohlen, auch bei uns wurden vor allem bei den Becherzellkarzinoiden regelmäßige Sonographien und Kontrollkoloskopien angeraten. Zusätzlich sollten jedoch auch die Patienten mit einem NeT der Appendix vermiformis regelmäßigen Screenings auf Zweittumoren unterzogen werden. [38, 49]

4.6. Kolon/Rektum

Neuroendokrine Tumoren des Kolons zeigen sich in unserer Studie mit einer Inzidenz von 0,18/100.000 Einwohner/Jahr. Vergleichbare Daten aus anderen Studien zeigen eine steigende Inzidenz von 0,02/100.000 Einwohner/Jahr (1973) bis 0,2/100.000 Einwohner/Jahr (2004). [51]

Rektale NeT traten um etwa ein Drittel häufiger auf mit 0,26/100.000 Einwohner/Jahr (17 Fälle). Hierzu lauten die Daten der SEER Database, dass wie bei den Kolon-NeT eine steigende Inzidenz von 0,2-0,86/100.000 Einwohner/Jahr zu verzeichnen ist. [51] Die zunehmende Häufigkeit mag einerseits in verbesserter Diagnostik liegen, andererseits auch in erhöhter Awareness für diese Art von Tumoren.

In unserer Studie stellten sich neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes also zu 11,4 % im Kolon und zu 16,2 % im Rektum dar, im Vergleich hierzu liegen die Häufigkeiten gastrointestinaler NeT bei 7,84 % (Kolon) und 27,44 % (Rektum). [50, 52] Europäische Werte dagegen finden sich bei 4-7 % der Kolon-NeT und bei 5-14 % rektaler NeT. [51, 53]

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Patienten mit einem NeT des Kolons bei 62,4 Jahren und mit einem rektalen NeT bei 63,5 Jahren, laut ENETS treten Kolon-NeT hauptsächlich zwischen 55-65 Jahren auf. [51] Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit einem rektalen NeT liegt bei 56 Jahren. [51] Möglicherweise liegen die Unterschiede in den Daten vor allem rektaler NeT darin begründet, dass die Vorsorgekoloskopie, bei der rektale NeT am häufigsten gefunden werden, von den Patienten in Vorpommern schlechter angenommen wird als in anderen Ländern oder bei Symptomen der Gang zum Arzt allgemein später erfolgt. Hinzu kommt, dass eine Bevorzugung bestimmter Ethnien besteht - Vergleichszahlen aus den USA weisen auf ein dreifach erhöhtes Risiko für dunkelhäutige Bevölkerungsgruppen im Vergleich zu hellhäutigen Populationen hin. [51, 52, 53]

Interessanterweise scheinen bei Kolon-NeT eher hellhäutige Menschen betroffen zu sein (1:1,6). [51]

Als Zufallsbefund stellten sich vor allem kleine Polypen des Kolons im Rahmen von Koloskopien dar, teils auch aufgrund einer analen Blutung.

Der überwiegende Anteil der NeT des Kolons zeigte sich jedoch in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, häufig aufgrund eines stenosierenden Wachstums und Ausbildung eines Ileus. Zwei der hepatisch metastasierten NeT wiesen eine Serotoninproduktion mit Ausbildung eines Karzinoidsyndroms auf.

Laut ENETS ist für Kolon-NeT typisch, dass sie häufig entweder in einem frühen Stadium zufällig per Endoskopie entdeckt werden oder erst spät aufgrund sekundärer Tumorfolgen. [52] Diese Verteilung zwischen Zufallsbefunden und fortgeschrittenen Tumorstadien lässt sich auch in unserer Studie nachvollziehen.

Die häufigsten präoperativ angewandten und auch leitliniengemäßen Untersuchungsverfahren bei nicht zufällig entdeckten NeT des Kolons waren die Sonographie, Koloskopie und CT sowie die SRS. [50]

Laborchemisch wurden bei NeT des Kolons CgA und 5-HIES bestimmt. Wenn CgA positiv ist, kann es als Tumormarker dienen. [51] 5-HIES ist häufiger negativ.

Rektale NeT hingegen stellten sich überwiegend als Zufallsbefund bei Koloskopien dar, teils jedoch auch als Rezidiv oder aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorleidens mit Peritonealkarzinose. Funktionell aktiv zeigte sich keiner der rektalen NeT, auch die ENETS sagt hierzu aus, dass rektale NeT sehr selten mit einem Karzinoidsyndrom assoziiert sind. [50]

Präoperativ angewandte und empfohlene Verfahren waren die Sonographie und die CT-Untersuchung sowie die SRS. Zusätzlich kann bei rektalen NeT der endoskopische Ultraschall sowie ein MRT des Beckens angewendet werden. [50]

Laborchemisch wurden in drei Fällen präoperativ CgA und 5-HIES bestimmt, wie auch von der ENETS empfohlen. [51] Zusätzlich können eventuell pankreatisches Polypeptid und Enteroglukagon kontrolliert werden, da sich rektale NeT öfter von den L-Zellen als von EC-Zellen ableiten. [50].

Mutationsanalysen werden bei nicht bekanntem genetischem Hintergrund nicht empfohlen. [50, 51]

Kleine NeT des Kolons können ähnlich wie Adenome im Rahmen der Koloskopie abgetragen werden. Der überwiegende Teil der invasiven NeT wird ebenso wie Adenokarzinome onkologisch reseziert. [51] Auch bei uns entsprach das Vorgehen dieser Empfehlung. Wenn nötig wird, wie auch beim Adenokarzinom, zu einer palliativen Resektionen der Tumormasse angeraten. [50]

Aufgrund des hohen Differenzierungsgrades und geringen Tumorstadiums können rektale NeT hingegen oft endoskopisch entweder per Schlingenabtragung oder per Mukosaresektion erfolgreich behandelt werden [51], so auch bei uns. Eine offene Resektion war lediglich in 3/17 Fällen nötig.

Sandostatin wurde einer Patientin zum perioperativen Schutz verabreicht bei fraglicher Hormonüberproduktion des NeT.

Insgesamt gilt bei kolorektalen NeT wie auch bei anderen malignen Tumoren, dass die Größe des Tumors (1-2 cm), eine Invasion der Lamina propria, Atypien sowie ein erhöhter mitotischer Index als Kriterien für ein aggressiveres Wachstum gelten und somit umfassender entfernt werden müssen als kleinere und nichtinvasive Tumoren [51], was sich bei uns so nachvollziehen lässt.

Immunhistochemisch sollten wie häufig erfolgt CgA und SP bestimmt werden (10/12 Fälle). [50]

Zusätzlich sollte neben der Mitoserate der Ki67-Index bestimmt werden [50], dies erfolgte in 7 Fällen, in 4 Fällen wurde nur die Häufigkeit der Mitosen angegeben.

Rektale NeT zeigen sich im Vergleich zu Kolon-NeT sehr viel häufiger weniger weit fortgeschritten, zum Beispiel, da sie früher entdeckt werden. [50].

Immunhistochemisch kann zusätzlich aufgrund der häufigeren Ableitung rektaler NeT aus den L-Zellen eine Positivität für pankreatisches Polypeptid oder Glukagon-37 (Enteroglukagon) bei der Diagnose helfen. [51] Auch die Färbung auf prostataspezifische saure Phosphatase (P-AP), die von etwa 80-100 % der rektalen NeT exprimiert wird, kann klinisch relevant sein. [50]

Nach vollständiger Entfernung eines kleinen kolorektalen NeT ohne weitere Risikofaktoren (histologische Atypien, Angioinvasion, ...) ist ein spezifisches Follow up nicht nötig und wurde auch bei uns nicht durchgeführt. [50]

Eine Nachbeobachtung wird dann empfohlen, wenn der Tumor über 1 cm durchmisst und weitere Risikofaktoren aufweist. Die Abstände der Kontrollen, die Laborwerte wie CgA und ggf. PAP sowie Bildgebung wie Sonographie, Koloskopie, CT und ggf. EUS enthalten, sollten abhängig vom Risiko 4-12 Monate betragen. [50] Bei erhöhtem Risiko sollte danach jährlich über 10 Jahre eine Kontrolle erfolgen. Das Follow up bei uns beinhaltete korrespondierend hierzu alle 3 bis 12 Monate CgA- und 5-HIES-Spiegelbestimmungen sowie Sonografie und Koloskopie neben bildgebenden Verfahren wie CT, MRT, SRS und PET.

Die Lebermetastasen wurden einmal per Radiorezeptorthherapie und einmal durch laserinduzierte Thermotheapie behandelt, was jeweils mögliche Therapieoptionen darstellt, auch wenn Daten hierzu nur gering vorhanden sind. [54] Die Therapie der Wahl ist jedoch die Lebermetastasenresektion, wenn möglich. [54]

Chemotherapien schlecht differenzierter kolorektaler NeT erfolgten bei uns leitliniengemäß sowohl mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (first line) als auch mit Temodal und Avastin (second line). Eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid wird ebenfalls vorgeschlagen. [50]

In einem Fall wurde Sandostatin LAR als Langzeittherapie verabreicht (30 mg/Monat) und bei Progress der Lebermetastasen um Everolimus, einen mTor-Inhibitor, erweitert.

5. Zusammenfassung der Daten und Ausblick

Ziel der Arbeit war es, einerseits Daten zu spezifischen Charakteristika und zur Therapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NeT) in Vorpommern zu erstellen und Hinweise zur Verbesserung zu geben und diese andererseits mit den 2006 und 2008 erschienenen, 2012 aktualisierten Leitlinien der ENETS zu vergleichen sowie, wo möglich, Hinweise zur Verbesserung der Versorgung zu geben.

Hierbei fiel auf, dass sich die Inzidenzen in etwa mit denen der ENETS decken, die Tumoren aber teils in einem späteren Stadium gefunden wurden. Wenn internationale Inzidenzen abwichen, wie z.B. bei kleinen Rektum-NeT, muss diskutiert werden, ob eventuell eine geringere Annahme von Vorsorgekoloskopien und anderen präventiven Untersuchungen bzw. ein späterer Arztbesuch von Seiten des Patienten in Vorpommern eine Ursache sein könnte. Im internationalen Vergleich spielt zum Beispiel bei Rektum-NeT auch die Ethnie eine Rolle. Im deutschen NeT-Register erscheinen Appendix-, Rektum-NeT ebenfalls unterrepräsentiert, jedoch auch aufgrund des zentrenbetonten Patientenkollektivs. [58]

Die fortgeschrittenen Tumorstadien des Jejunums/Ileums und des Kolons können möglicherweise auf erst spät auftretende oder unspezifische Symptome zurückzuführen sein. Beim Jejunum/Ileum ist auch abhängig von der Lage des Tumors die diagnostische Erreichbarkeit eingeschränkt.

Wenn möglich kann auch im Rahmen von CUP-Syndromen eine Kapselendoskopie erwogen werden, um NeT des Jejunums und Ileums zu detektieren. Eine SRS kann ebenfalls oft erfolgreich durchgeführt werden, wobei hier als Tracer bei Verfügbarkeit eher HTP oder DOPA anstatt dem sonst üblichen FDG empfohlen werden.

Klinischerseits sollte auf vollständige Anamnesen, vor allem bezüglich der Flush-Symptomatik, geachtet werden, hierzu fanden sich teilweise nur ungenaue

Angaben. Außerdem sollte beachtet werden, dass falsch positive Werte von CgA und 5-HIES z.B. durch Vorerkrankungen, Medikamente oder Nahrungsmittel verursacht werden können.

Bei Gastroskopien ist es wichtig, auch ein bioptisches Mapping makroskopisch unauffälliger Schleimhaut des Fundus, Korpus und Antrum durchzuführen, damit die histologische Diagnose einer chronisch atrophischen Gastritis gestellt werden kann bzw. der Ausschluss anderer Erkrankungen möglich ist.

Im Vergleich mit den ENETS-Leitlinien fiel auf, dass die Therapiearten und -ziele oft aufgrund der Seltenheit der Erkrankung auch in Kombination mit schweren Vorerkrankungen individuell abgestimmt werden mussten. Weiterhin wurde der Vergleich durch öfters unvollständige Datenlage z.B. aufgrund eines Wegzugs erschwert. Zudem wurden Daten ab 1999 betrachtet, wohingegen Teile der Leitlinien der ENETS frühestens ab 2006 zur Verfügung standen.

Zur prophylaktischen Cholezystektomie unter Sandostatintherapie finden sich gemischte Aussagen, sodass auch hier individuell auf Grundlage der Art und Schwere der Vorerkrankungen (als Risikofaktor Cholezystolithiasis, Zustand nach Cholezystitis) entschieden werden sollte.

Weiterhin kann bei einem Becherzellkarzinoid der Appendix vermiformis bei Frauen eine zusätzliche Entfernung der Adnexe aufgrund eines möglicherweise gehäuftten Auftretens von Metastasen erwogen werden. [56]

Auf Seiten der Pathologie kann eine Angabe der Eindringtiefe vor allem von NeT der Appendix vermiformis eventuell hilfreich sein, da ab einer Invasion des Mesenteriolums von über 3 mm möglicherweise mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist. Zusätzlich sollten neben der Standardimmunhistochemie mit CgA, SP

und Ki67 Grading und TNM-Klassifizierung einheitlich durchgeführt werden. Zum Grading ist gerade bei niedrigem Proliferationsindex bei Verfügbarkeit auch eine zugelassene digitale Auswertung empfehlenswert. Eine Grenzwertdefinition bei einem Ki67-Index zwischen 2 und 3 wäre dann allerdings wünschenswert.

Medikamentös sind sowohl Sandostatin als auch Interferon eher zur Symptomkontrolle als zur Progresshemmung geeignet, wobei Interferon häufiger gegeben werden muss und verstärkt Nebenwirkungen aufweist, sodass Sandostatin als erste Wahl in Betracht gezogen werden sollte.

Bei multiplen Tumoren des Endokriniums bzw. gehäuftem Auftreten innerhalb von Familien empfiehlt sich eine genetische Beratung und gegebenenfalls eine Mutationsanalyse, um MEN-Syndrome oder auch das von Hippel-Lindau-Syndrom diagnostizieren zu können.

Zweitmalignome werden in Studien mit einer Häufigkeit von 17-55 % angegeben. [55] Bei uns betrug die Häufigkeit 24 %. Auch bei großer Schwankungsbreite der Daten besteht dennoch ein etwa doppelt so häufiges Auftreten von syn- oder metachronen Malignomen bei NeT-Patienten im Vergleich zu Patienten mit nicht endokrinen Malignomen [55], sodass möglicherweise eine lebenslange regelmäßige Kontrolle vor allem des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes erwogen werden sollte, da besonders in diesen Bereichen auch bei uns eine Häufung der Zweitkarzinome vorlag. Andererseits könnte es auch bedeuten, dass NeT bei synchronen Karzinomen aufgrund besserer Diagnostik in zunehmender Zahl gefunden werden. Als möglicher Erklärungsansatz kann die Feldeffekt-Theorie herangezogen werden, die aufgrund gemeinsamer karzinogener Effekte das gleichzeitige Wachstum neuroendokriner und epithelialer Zellen stimuliert. Eine andere Theorie beruht auf einem gemeinsamen genetischen Hintergrund, ohne dass bisher eine verursachende somatische Mutation gefunden werden konnte. [55] Hier bleiben weitere Untersuchungen abzuwarten.

Anhang

Abstract und Poster für die DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) 2011:

Häufigkeit, Risikoverteilung und Therapie bei Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NeT) in Vorpommern

C. Barth, M. Valentin, M. Evert, K. Evert, M.M. Lerch

Einleitung: In Europa hat die ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) 2006 und 2008 Leitlinien zum Management von Patienten mit GEP-NeT veröffentlicht. Bislang gibt es allerdings nur wenige Informationen darüber, in welchem Umfang diese Empfehlungen in der alltäglichen Versorgungssituation von Patienten umgesetzt werden. Aufgrund des ländlichen Charakters und der dezentralen Versorgungsstruktur in Vorpommern ist zu vermuten, dass die Leitlinien nur partiell umgesetzt werden.

Ziele: Ziel ist die Gewinnung von vertiefenden Erkenntnissen bei der Umsetzung der ENETS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit GEP-NeT in Vorpommern. Ebenso kommt die 2006 und 2007 in „Virchows Archiv“ herausgegebene TNM-Klassifikation für Vorder-, Mittel- und Hinterdarmtumoren zum Tragen.

Folgende Faktoren sollen analysiert werden: Inzidenz, Tumorlokalisation, Histopathologie, Risikoklassifizierung und Therapie bei GEP-NeT.

Methodik: Retrospektive Studie über 10 Jahre an 124 Patienten (58,06% Männer, 41,94% Frauen; das Durchschnittsalter beträgt $61,62 \pm 14,83$ Jahren) mit histopathologisch gesichertem GEP-NeT in Vorpommern.

Ergebnis: Die geschätzte GEP-NeT-Inzidenz in Vorpommern beträgt durchschnittlich 3,1 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die häufigsten Tumorlokalisationen sind mit 52% der Dickdarm, davon nimmt die Appendix 53,8% ein, das Colon 19,2% und das Rektum 26,9%. Metastasen finden sich in 14,06% der GEP-NeT des Dickdarms. Weiterhin finden sich zu 20% GEP-NeT im Dünndarm, davon zeigen sich 37,5% metastasiert, und zu jeweils 14% in Magen (in 16,67% der Fälle metastasiert) bzw. Pankreas (in 33,33% der Fälle mit Metastasen). Zu 46,96% gehören die GEP-NeT der WHO-Stufe 1 an, die WHO-Stufe 1.2 beinhaltet 10,43%. In der WHO-Stufe 2 finden sich 38,26% und 4,35% zeigen sich in der WHO-Stufe 3.

Die durchschnittliche Tumorgroße beträgt $1,62\text{cm} \pm 1,23\text{cm}$. 88,86% der GEP-NeT reagieren positiv mit CGA-Antikörpern, 97% weisen eine positive Reaktion mit SP-Antikörpern auf und 52,97% reagieren positiv mit den Antikörpern für Serotonin bezogen auf den Primärtumor. Die Mitoserate der GEP-NeT pro 10HPF beträgt im Durchschnitt 1,43, der Ki-67-Index beträgt im Durchschnitt 7,84 bezogen auf den Primärtumor. In 9,78% der Fälle zeigen sich die GEP-NeT funktionell aktiv. In 82,26% der Fälle wurde die Tumorgroße bestimmt, der Ki-67-Index wurde in 63,71% der Fälle bestimmt. Das TNM-Stadium wurde in 18,55% der Fälle angeführt, das Grading wurde in 14,52% der Fälle bestimmt. Die verbale WHO-Klassifikation wurde in 57 Fällen vollständig und in 61 Fällen unvollständig verwendet. Die numerische WHO-Klassifikation wurde nicht verwendet.

Zu 67,86% zeigte sich der NeT als Zufallsbefund, davon zum größten Teil (77,19%) intraoperativ. Bei den NeT, die keinen Zufallsbefund darstellten und bei denen die NeT-Diagnose präoperativ bekannt war, zeigte sich in der präoperativen Diagnostik, dass in 13 von 24 Fällen der CGA-Wert im Blut bestimmt worden war, der 5-HIES-Wert wurde in 8 Fällen bestimmt. EUS und SRS wurden in 12 bzw. 13 Fällen durchgeführt.

Das Therapiekonzept war in 77,97% der Fälle kurativ angelegt, in 23,72% der Fälle lag ein palliatives Therapiekonzept vor. Bei 49 Patienten wurde der Primärtumor offen chirurgisch entfernt, bei 16 Patienten laparoskopisch und bei 4 Patienten wurde während der Operation der laparoskopische Eingriff zum offenen Eingriff

konvertiert. Eine Polypektomie erfolgte in 21 Fällen, eine EMR in drei Fällen. Lediglich Biopsien wurden bei 13 Patienten durchgeführt. Der Primärtumor wurde in 67,9 % der Fälle R0-reseziert, in 11,32 % der Fälle lag eine R1-Resektion vor und 20,75 % der Fälle waren R2-reseziert.

Sandostatin wurde perioperativ in 5 Fällen verabreicht und als Langzeittherapie in 14 Fällen angewendet, dabei zur Symptomkontrolle in 7 Fällen und zur Verhinderung eines Progresses in 5 Fällen. Von diesen 5 Fällen wurde Sandostatin bei zwei metastasierten NeT des Ileums und einem metastasierten NeT des Pankreas und je einmal bei postoperativ persistierendem, hohen CGA und einmal bei multiplen NeT des Pankreas bei MEN1+2a eingesetzt.

In 9 Fällen wurde eine Chemotherapie bei Metastasierung geplant (bei einem Grad 1, bei 4 Grad 2 und bei 3 Grad 3), aber z.B. aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht mehr durchgeführt, in 8 Fällen wurden die Patienten mit einer Chemotherapie behandelt (in einem Fall neoadjuvant (G2), in einem Fall adjuvant (G2) und in 6 Fällen palliativ (1 Grad 1 mit Fluorouracil und Streptozotocin im Rahmen einer ENET-Studie; 5 Grad 2). Häufige Kombinationen waren Temodal und Avastin, FOLFOX oder bei kolorektalen Karzinomen Fluorouracil und Folinsäure gemäß AIO-Schema.

In 57,97% der Fälle war eine Tumornachsorge angezeigt, in 15,94% wurde der Patient palliativ behandelt, in 5,8% der Fälle entschied man sich für best supportive care und 20,29% der Fälle wiesen keine weitere tumorspezifische Behandlung auf.

19 Patienten starben im Verlauf, davon 9 im Zusammenhang mit dem GEP-NeT.



Klassifizierung gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren (GEP-NeT) in Vorpommern

M. Valentin, C. Barth, A. Steveling, J. Mayerle, K. Evert, M. Evert, M.M. Lerch

Klinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald

Einleitung: In Europa hat die ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) 2006 und 2008 Leitlinien zum Management von Patienten mit GEP-NeT veröffentlicht. Bislang gibt es nur wenige Informationen darüber, in welchem Umfang diese Empfehlungen in der alltäglichen Versorgungssituation von Patienten umgesetzt werden. Wir haben untersucht, in welchem Umfang GEP-NeT-Leitlinien in der ländlichen Versorgungsstruktur in Vorpommern realisiert werden. Zudem erfolgt eine Klassifikation der in Vorpommern gefundenen GEP-NeT.

Ziele: Ziel ist die Überprüfung der Umsetzung von ENETS- Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit GEP-NeT in Vorpommern. Zudem werden hierbei zur Klassifizierung analysiert: Inzidenz, Tumorlokalisation, Metastasierung, Grading durch Histopathologie und Hypersekretionssyndrome.

Methodik: Retrospektive Studie über 10 Jahre an 124 Patienten (58% Männer; Durchschnittsalter: 61,6 ± 14,8 Jahren) mit histopathologisch gesichertem GEP-NeT in Vorpommern.

Ergebnis: Die GEP-NeT-Inzidenz in Vorpommern beträgt durchschnittlich 3,1/ 100.000 Einwohner/ Jahr. Die häufigste Tumorlokalisation stellt mit 40,3% der Midgut dar (Appendix 70%, Ileum 24%, Zökum 6%; insgesamt zu 21% metastasiert). Im Foregut befinden sich 33,1% der GEP-NeT (Magen und Pankreas jeweils 43,9%, Duodenum 12,1%; insgesamt zu 22% metastasiert). Zu 21% ließen sich GEP-NeT im Hindgut nachweisen (Rektum 65,4%, Colon 34,6%; insgesamt zu 23,1% metastasiert).

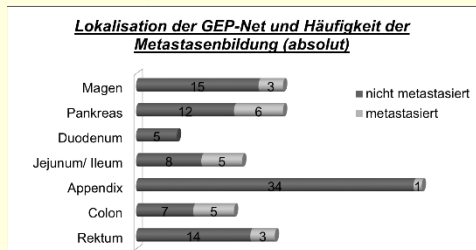


Abb.1 Häufigkeitsverteilung und Metastasenbildung abhängig von der Lokalisation

Zu 53% gehören die GEP-NeT der WHO-Stufe 1 NET G1 an, in der WHO-Stufe 2 NET G2 finden sich 43% und 4% in der WHO-Stufe 3 NEC.

Hypersekretionssyndrome der GEP-NeT in Vorpommern

Hormon	Symptom	Anzahl
Serotonin	Diarrhoe	6
	Flush	2
Insulin	Hypoglykämie	2
ACTH	Muskelschwäche	1

Tab.1 Hormone und Symptome der Hypersekretionssyndrome, absolute Anzahl

Die GEP-NeT stellten sich in 67,5% der Fälle als Zufallsbefund dar, (in der Appendix zu 97%). Das Diagnoseintervall war dementsprechend in der Appendix am geringsten und mit durchschnittlich 0,2 Jahren im Pankreas am längsten. In der präoperativen Diagnostik zeigte sich, dass in 29 Fällen humorale CGA-Ak bestimmt worden waren (in 6 Fällen negativ), 5-HIES-Ak wurden in 28 Fällen bestimmt (in 21 Fällen negativ). EUS und SRS wurden in 25 bzw.28 Fällen durchgeführt.

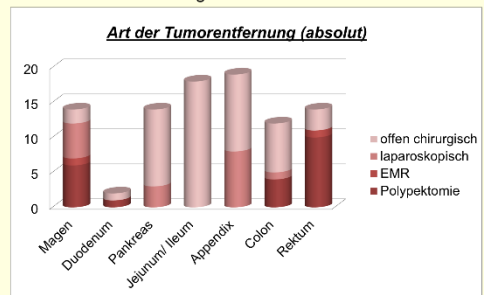


Abb.2 Die häufigsten Arten der Tumorentfernung absolut

Bei 78% der Patienten wurde eine kurative (davon fallen insgesamt ca.37% auf die Appendix), bei 24% wurde eine palliative Therapie durchgeführt, davon bei 6 Patienten mit Sandostatin zur Symptomkontrolle und bei 5 Patienten zur Hemmung des Tumorwachstums. In 8 Fällen erhielten die Patienten eine Polychemotherapie (häufige Kombination mit 5-FU oder Temodal/ Avastin), weitere 4 Patienten wurden im Sinne des best-supportive-care behandelt.

Schlussfolgerung: Seit Veröffentlichung der ENETS-Guidelines zeigt sich ein einheitlicher durchgeführtes Diagnostik- und Therapieregime als zuvor, dennoch bestehen weiterhin Verbesserungsmöglichkeiten hinsichtlich einer optimalen Patientenversorgung unter Berücksichtigung der Heterogenität und somit relativen Seltenheit der GEP-NeT, z.B. bei der Erkennung von Hypersekretionssyndromen.

Literatur: Neuroendocrinology ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors Part 1: Stomach, Duodenum and Pancreas, Karger Verlag 2006; Part 2: Midgut and Hindgut Tumors Karger Verlag 2008
 TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system Virchows Arch (2008) 449: 395-401; TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system Virchows Arch (2007) 491: 757-762; Annals of Oncology 21 (Supplement 5) Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, K. Oberig 2010, S. 223-227
 TNM Klassifikation maligner Tumoren siebente Auflage, Christian Wittekind, Hans-Joachim Meyer, Wiley-VCH Verlag 2010

Zwischenbericht für Novartis zum 30.06.2011

Häufigkeit, Risikoverteilung, Therapie und Nachsorge bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) in Mecklenburg-Vorpommern

Eine retrospektive klinische Studie

Maria Valentin, Antje Steveling, Christoph Barth, Julia Mayerle und Markus M. Lerch

Klinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Friedrich-Loeffler-Str. 23A

17475 Greifswald

Methodik:

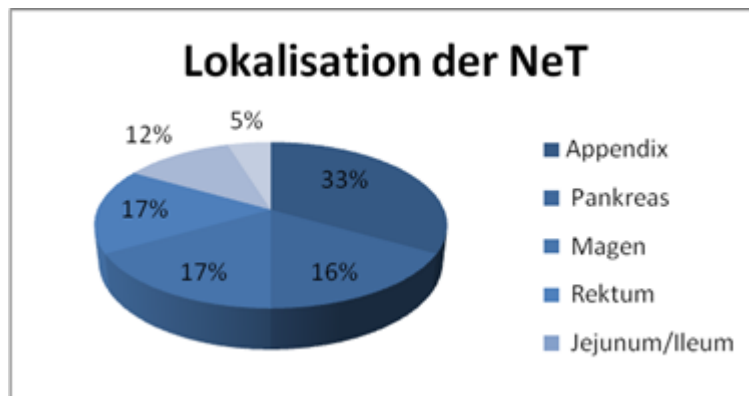
Retrospektive Studie über 10 Jahre an 123 Patienten mit histopathologisch gesichertem GEP-NeT in Vorpommern.

Ergebnisse:

Das Durchschnittsalter der von uns eingeschlossenen Patienten lag bei Erkrankungsbeginn bei $61,62 \pm 14,83$ Jahren. 58,06% der Patienten waren Männer, 41,94% Frauen.

Klassifikationen:

Die Tumoren wurden bei etwa der Hälfte der Erkrankten (49%) im Mitteldarm (midgut: Jejunum, Ileum, Appendix, Colon ascendens, Colon transversum) lokalisiert, 32% der GEP-NeTs lagen im Vorderdarm (foregut: Pankreas, Magen, Duodenum), 19% der Primärtumoren befanden sich im Hinterdarm (hindgut: Colon descendens, Rektum). Am häufigsten wurden GEP-NeTs in der Appendix diagnostiziert (29 Patienten; 33%) (Graphik 1).



Graphik 1

Entsprechend der WHO-Klassifikation von 2010 wurden 62,6% als „hoch differenzierte endokrine Tumoren“ (WHO 1), 23,5% als „hoch differenzierte endokrine Karzinome“ (WHO 2) und nur 5,2% als „niedrig differenzierte Karzinome“ (WHO 3) eingestuft. NeTs im Bereich des Rektums wurden besonders häufig (70,6%) „hoch differenzierte Tumoren“ klassifiziert, während im Colon transversum bei Diagnosestellung in einem Viertel der Fälle „niedrig differenzierte Karzinome“ vorlagen (Tabelle 1).

	Gesamt- zahl	WHO 1	WHO 2	WHO 3	nicht bestimmt
Foregut	40	22 (55,0)	13 (32,5)	1 (2,5)	4 (10,0)
Magen	18	12 (66,7)	4 (22,2)	0	2 (11,1)
Duodenum	4	2 (50,0)	1 (25,0)	0	1 (25,0)
Pankreas	18	8 (44,4)	8 (44,4)	1 (5,6)	1 (5,6)
Midgut	67	48 (71,6)	12 (17,9)	3 (4,5)	4 (6,0)
Jejunum/ Ileum	19	1 (5,3)	0	0	1 (5,3)
Appendix	36	19 (52,8)	7 (19,4)	0	3 (8,3)
Colon asc./ Transversum	12	4 (33,3)	5 (41,7)	3 (25,0)	0
Hindgut	17	13 (76,5)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)
Colon desc.	0	0	0	0	0
Colon sigmoideum	0	0	0	0	0
Rektum	17	13 (76,5)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)
Gesamt	124	83 (62,6)	27 (23,5)	5 (5,2)	9 (8,7)

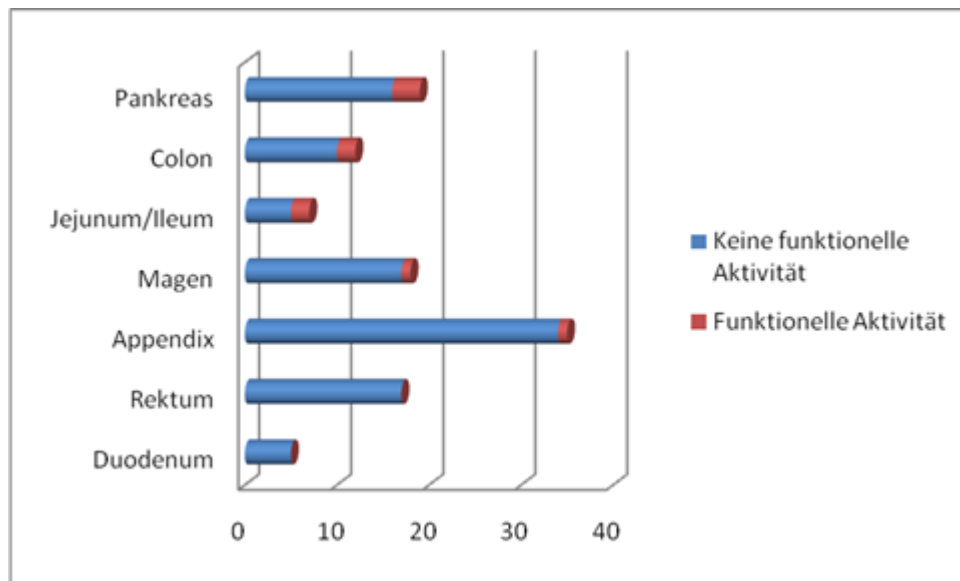
Tabelle 1

Zur weiteren Differenzierung erfolgte das Grading mittels Mitosen/10 HPF / Ki-67-Index%. Die Bestimmung lag bei 76% der Patienten vor. In 57,3% der Tumoren konnten <2 Mitosen/10 HPF bzw. Ki-67-Index $\leq 2\%$ nachgewiesen werden (G1), 21,1% wurden als G2 klassifiziert, bei 6,5% der Patienten lagen >20 Mitosen/10 HPF bzw. Ki-67-Index >20% vor. Bei Tumoren im Magen, Duodenum, Rektum und Appendix wurde in mehr als der Hälfte Tumoren der Gruppe G1 nachgewiesen, während bei Colon-Tumoren etwa ein Drittel als G3 klassifiziert wurden (Tabelle 2).

Tabelle 2:

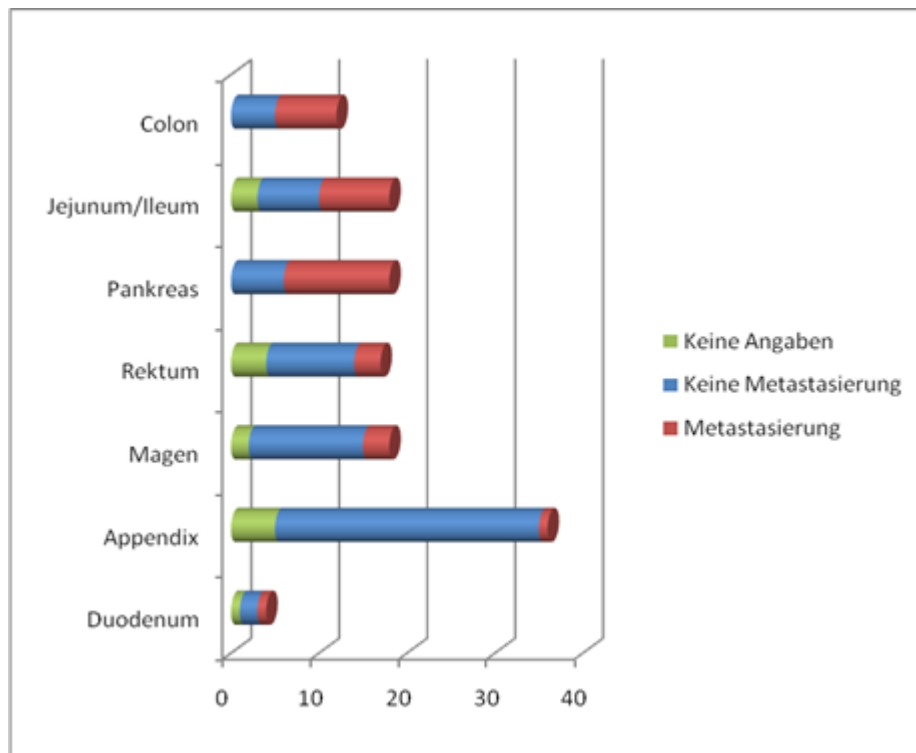
	Gesamt- zahl	G 1 Mitosen/ 10HPF Ki67 <2	G2 Mitosen/ 10HPF Ki67 2-20	G3 Mitosen/ 10HPF Ki67 >20	nicht bestimmt
Foregut	40	22 (55,0)	6 (15,0)	1 (2,5)	11 (27,5)
Magen	18	11 (61,1)	3 (16,7)	0	4 (22,2)
Duodenum	4	3 (75,0)	1 (25)	0	0
Pankreas	18	8 (44,4)	2 (11,1)	1 (5,6)	7 (38,9)
Midgut	67	36 (53,7)	7 (10,4)	6 (9,0)	18 (26,9)
Jejunum/ Ileum	19	8 (42,1)	4 (21,1)	1 (5,3)	6 (31,6)
Appendix	36	24 (66,7)	1 (2,8)	1 (2,8)	10 (27,8)
Colon asc./ Transversum	12	4 (33,3)	2 (16,7)	4 (33,3)	2 (16,7)
Hindgut	17	13 (76,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)
Colon desc.	0	0	0	0	0
Colon sigmoideum	0	0	0	0	0
Rektum	17	13 (76,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)
Gesamt	124	71 (57,3)	15 (12,1)	8 (6,5)	30 (24,1)

Eine funktionelle Aktivität konnte bei jedem 10. Tumor nachgewiesen werden. Im Pankreas sowie im Colon waren 16,7% der NeTs funktionell aktiv, im Dünndarm waren es 10,5%. GEP-NeTs anderer Organe wiesen deutlich seltener eine funktionelle Aktivität auf (Graphik 2).



Graphik 2

Bei 28,5% der von uns untersuchten GEP-NeTs lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Metastasierung vor. Am häufigsten wurden Metastasen bei Tumoren nachgewiesen, die im Pankreas lokalisiert waren (66,7%). Bei NeTs des Colons lagen bei Erstdiagnose bereits in 58,3% Metastasen vor, bei NeTs des Dünndarms in 44,4% der Patienten. Bei Tumoren, die im Duodenum, Rektum oder Magen lokalisiert waren, lag bei Diagnosestellung eine Metastasierung in 25,0%, 17,6% bzw. 16,7% vor. GEP-NeTs des Pankreas metastasierten deutlich seltener; wir konnten lediglich bei einem Patienten eine Metastase nachweisen (2,8%) (Graphik 3).



Graphik 3

Diagnostik:

Zu 67,9% wurden die GEP-NeT als Zufallsbefund, davon zum größten Teil (77,2%) intraoperativ, diagnostiziert.

Die präoperativ durchgeführte Diagnostik liegt uns von 60% (75 Patienten) der untersuchten Patienten vor. Pro Patient wurden im Durchschnitt 1,9 apparative Diagnoseverfahren angewendet, bei etwa 25% der Patienten wurden Chromogranin A und/oder 5-Hydroxyindolessigsäure im 24h-Urin bestimmt. Die häufigste angewandte Untersuchungsmethode stellten Sonographie (45,2%) und Computertomographie (36,3%) dar. Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie wurde bei 22,6% aller Patienten angewandt.

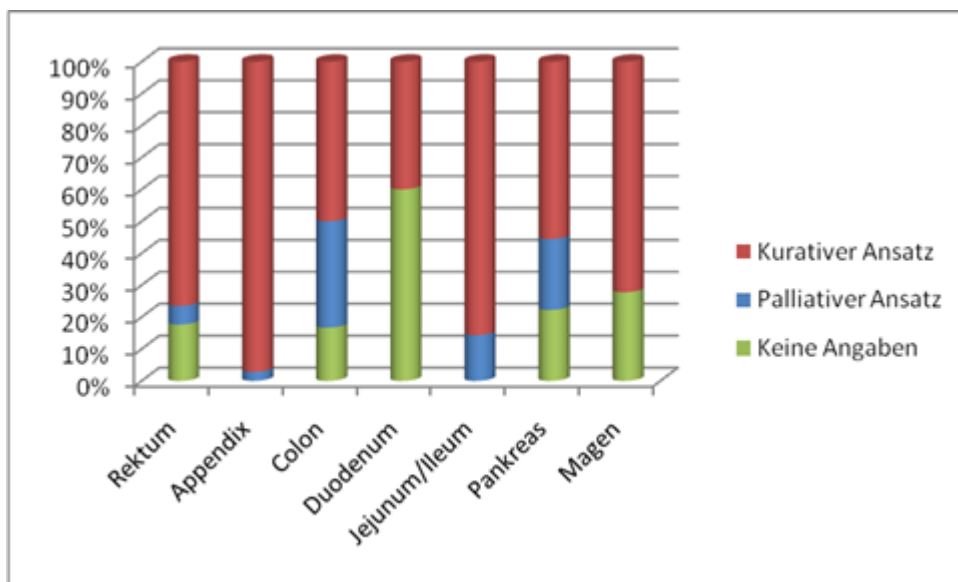
Bei den NeT, die keinen Zufallsbefund darstellten und somit bereits präoperativ als GEP-NeT bekannt waren, wurden in der präoperativen Diagnostik bei 12 von 22 Patienten der CgA-Wert im Blut sowie bei 11 Patienten der 5-HIES-Wert im Urin bestimmt. Bei den Patienten wurde weiterhin in über der Hälfte der Patienten (54,5%) eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durchgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3:

	Insgesamt		Vorbekannte NeTs	
Diagnoseverfahren	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %
Chromogranin A	29	23,4	12	54,5
5-HIES	28	22,5	11	50,0
Sonographie	56	45,2	9	40,9
Endosonographie	22	17,7	10	45,5
Gastroskopie	39	31,5	12	54,5
Koloskopie	36	29,0	9	40,9
CT	45	36,3	16	72,7
MRT	11	8,9	3	13,6
Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie	28	22,6	12	54,5
Summe Patienten	124		22	

Therapie:

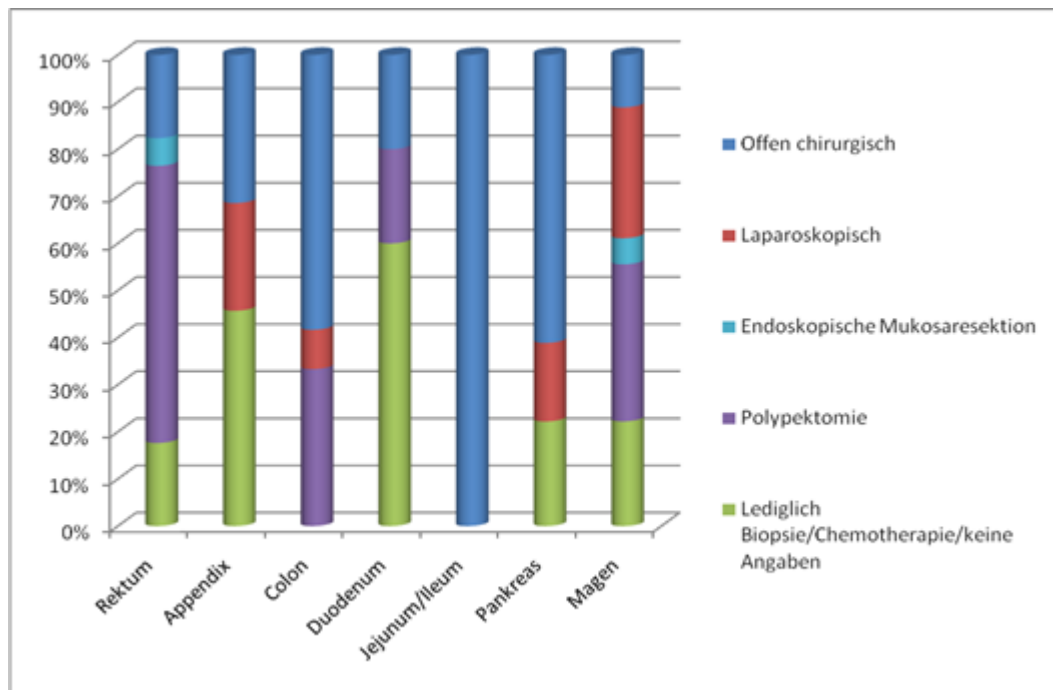
Das Therapiekonzept war bei 92 Patienten (77,97%) kurativ, bei 14 (23,72%) palliativ angelegt. Dabei war für die NeTs der Appendix und von Jejunum/Ileum in 92% bzw. 87% ein kurativer Therapieansatz möglich. Bei Tumoren des Duodenums und des Colons hingegen bestand bei weniger als der Hälfte aller Patienten ein kurativer Therapieansatz (Graphik 4).



Graphik 4

Bei 70 Patienten wurde der Primärtumor operativ entfernt, wobei 53 Patienten offen chirurgisch und 16 Patienten laparoskopisch behandelt wurden. Bei 21 Patienten

erfolgte eine Polypektomie, ohne dass eine weitere Therapie notwendig war. In 3 Fällen gelang eine Therapie mittels endoskopischer Mukosaresektion (Graphik 5).



Graphik 5

Bei den chirurgisch intervenierten Patienten war in 67,9% der Fälle eine R0-Resektion des Primärtumors möglich. In 11,32% der Fälle lag eine R1-Resektion, bei 20,75% der Patienten eine R2-Resektion vor.

Sandostatin wurde perioperativ in 5 Fällen verabreicht und als Langzeittherapie in 14 Fällen angewendet. Bei 7 Patienten war darunter eine Symptomkontrolle möglich, bei 5 Patienten wurde das Medikament zur Verhinderung eines Progresses verabreicht. Bei diesen 5 Patienten bestanden zwei metastasierte NeT des Ileums und ein metastasierter NeT des Pankreas. Bei je einem Patienten stellen postoperativ persistierend erhöhte CGA-Spiegel und ein multipler NeT des Pankreas bei MEN1+2a die Indikation zur Sandostatin-Therapie dar.

Bei 8 Patienten erfolgte eine Chemotherapie, wobei bei je einem Patienten eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie erfolgte. Bei 6 Patienten erfolgte eine palliative Chemotherapie. Häufige Kombinationen waren Temodal plus Avastin oder Oxaliplatin plus 5-FU (FOLFOX). In 9 Fällen wurde eine Chemotherapie bei

Metastasierung geplant, aber z.B. aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht mehr durchgeführt.

Nachsorge:

Nur zu etwa der Hälfte der Patienten liegen uns Angaben zur Nachsorge der Patienten vor (67 Patienten). Bei 14 Patienten erfolgte keine weitere Kontrolle. Bei 38 Patienten erfolgte eine regelmäßige Verlaufskontrolle, bei 15 Patienten erfolgte eine palliative Versorgung.

19 Patienten starben im Verlauf, davon 9 im Zusammenhang mit dem GEP-NeT.

Literaturverzeichnis

1. **Plöckinger U** unter Mitarbeit von **Amthauer H, Anlauf M, Arnold R, Badenhoop K, Bahra M, Henopp T, Jacob D, Klöppel G, Knapp WH, Pascher A, Perren A, Ricke J, Ruf J, Schenkengel JP, Sipos B, Vogelgesang H** Neuroendokrine gastrointestinale Tumoren *UNI-MED Verlag AG* 2007 S. 26
2. **Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND** Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, **IARC Press International Agency for Research on Cancer (IARC)** WHO classification of tumors of the digestive system. *IARC* 69372 Lyon, France 2010, S 13–14
3. **Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)** TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system *Virchows Arch* 2006; 449 S.395-401
4. **Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes J. M., McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec J-Y, Wiedenmann B** TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system *Virchows Arch* 2007; 451: S. 757-762
5. **Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A and all other Barcelona Consensus Conference participants** ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix including Goblet Cell Carcinomas *Neuroendocrinology* 2012; 95: S.145

6. **Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: S. 909–918.

7. **Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P, all other Barcelona Consensus Conference participants** ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms *Neuroendocrinology* 2012; 95: S. 75-83

8. **Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Pilozi E, Corleto VD, Osborn JF, Delle Fave G, Annibale B** Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: S. 1361–1369

9. **Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L** Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: S. 64–73

10. **Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E** Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior *World J Surg* 1996; 20: S. 168–172

11. **Bordi C** Gastric carcinoids. *Ital J Gastroent And Hepatol* 1999; 31 (Suppl 2): S. 94–S97

12. **Borch K, Renvall H, Liedberg G** Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia *Gastroenterology* 1985; 88: S. 638–648

13. **Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM, Sobin LH** Gastric carcinoids: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients *Cancer* 1994; 73: S. 2053–2058

14. **Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, Capurso G, Lahner E, Bordi C, Annibale B, Delle Fave G** Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95: S. 207–213

15. **Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, Massironi S, Conte D** Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids *Eur J Endocrinology* 2005; 152: S. 443–448

16. **Annibale B, Azzoni C, Corleto VD** Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 2001; 13: S. 1449–1456

17. **Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato F, Baruzzi G, Gardini G, Zamboni G, Franzin G, Papotti M, Bussolati G** Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases *Cancer* 1991; 67: S. 663–672.

18. **Solcia E, Klöppel G, Sobin LH** Histological typing of endocrine tumours *International classification of Tumours*, 2. Auflage. Berlin, Springer, 2000, S. 73-75

19. **Jensen R, Rindi G, Arnold R, Lopes J, Brandi M, Bechstein WO, Christ E, Taal B, Knigge U, Ahlman H, Kwekkeboom DJ, O'Toole D, all other Frascati Consensus Conference participants** Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas) *Neuroendocrinology* 2006; 84: S. 165-172

20. **Soga J, Yakuwa Y** Duodenal carcinoids: a statistical evaluation of 635 cases collected from the literature *J Exp Clin Cancer Research* 1996; 15: S. 3–10

21. **Witzigmann H, Loracher C, Geissler F, Wagner T, Tannapfel A, Uhlmann D, Caca K, Hauss J, Hehl A** Neuroendocrine tumours of the duodenum: clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 386: S. 525–533

22. **Gibril F, Jensen RT** Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours *Dig liver Dis* 2004; 36: S. 106-120

23. **Yoshikane H, Tsukamoto Y, Niwa Y, Goto H, Hase S, Mizutani K, Nakamura T** Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: evaluation with endoscopic ultrasonography *Gastrointestinal Endoscopy* 1993; 39: S. 375-383

24. **Soga J** Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases *J Exp Clinical Cancer Research* 2003; 22: S. 349-363

25. **Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PW, Lee JE, Evans DB** Carcinoid tumors of the duodenum *Surgery* 2005; 138(6): S. 971-977

26. **Klöppel G, Perren A, Heitz PU** The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification *ANN NY Acad Sci* 2004; 1014: S. 13-27

27. **Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D, all other Barcelona Consensus Conference participants** ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors *Neuroendocrinology* 2012; 95: S. 120–134

28. **Falconi M, Plöckinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goretzki PE, Wildi S, Steinmüller T, Oberg K, Scoazec JY and all other**

Frascati Consensus Conference participants Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma *Neuroendocrinology* 2006; 84(3): S. 196-211

29. **De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Klöppel G, Falconi M, Kwekkeboom DJ, Öberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D and all other Frascati Consensus Conference participants** Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma *Neuroendocrinology* 2006; 84: S. 183–188

30. **O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, de Herder WW, Hyrdel R, Nikou G, Krenning E, Vullierme MP, Caplin M, Jensen R, Eriksson B and all other Frascati Consensus Conference participants** Rare functioning pancreatic endocrine tumors *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3): S. 189-195

31. **Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN** Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2005; 3(8): S. 761-771

32. **Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A and all other Barcelona Consensus Conference participants** ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas *Neuroendocrinology* 2012; 95(2): S. 135-156

33. **Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Körner M, Rindi G, Wildi S and all other Frascati Consensus Conference participants** Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors-well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma *Neuroendocrinology* 2008; 87(1): S. 8-19

34. **Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers AN, Jager PL** Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study *Lancet Oncology* 2006; 7(9): S. 728-34

35. **Eriksson B, Oberg K** Peptide Hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors *Acta Oncol* 1991; 30: S. 477-483
36. **Hemminki K, Li X** Familial carcinoid tumors and subsequent cancers - a nationwide epidemiologic study from Sweden *Int J Cancer* 2001; 94: S. 444-448

37. **Ahlman H, Wängberg B, Jansson S, Friman S, Olausson M, Tylén U, Nilsson O** Interventional Treatment of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours *Digestion* 2000; 62 (suppl. 1): S. 59-68

38. **Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A and all other Barcelona Consensus Conference participants** ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas *Neuroendocrinology* 2012; 95: S. 135–156

39. **Moertel CG** Karnofsky Memorial Lecture - An odyssey in the land of small tumors *J Clinical Oncology* 1987; 5: S. 1502-1522

40. **Oberg K** Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors *Ann Oncol* 2001; 12 (suppl. 2): S. 111-114

41. **Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder WW, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH, Pape UF and all other Frascati Consensus Conference participants** Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma *Neuroendocrinology* 2008; 87(1): S. 20-30

42. **Plöckinger U, Klöppel G, Wiedenmann B, Lohmann R** The German NET registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumours *Neuroendocrinology* 2009; 90: S. 349–363.
43. **Goede AC, Caplin ME, Winslet MC** Carcinoid tumor of the appendix - treatment and prognosis *Br J Surg.* 2003; 90(11): S. 1317-22
44. **McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, Sobin LH** Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998. *Cancer* 2002; 94: S. 3307–3312
45. **Goede AC, Caplin ME, Winslet MC** Carcinoid tumor of the appendix *Br J Surg* 2003; 90: S. 1317-1322
46. **Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT** MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: S. 261-269
47. **Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB** Carcinoid tumor of the appendix - treatment and prognosis *New England Journal of Medicine* 1987; 317: S. 1699-1701
48. **Kawahara M, Kammori M, Kanauchi H, Noguchi C, Kuramoto S, Kaminishi M, Endo H, Takubo K** Immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumours *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(2): S. 140-146
49. **Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E, Winslet MC, Caplin ME** Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix *Dis Colon Rectum* 2006; 50: S. 315–322
50. **Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, Kaltsas G, Kelestimur F, Kvols L, Scoazec JY, Garcia MIS, Caplin ME and all other Frascati**

Consensus Conference participants Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: Well-Differentiated Colon and Rectum Tumour/Carcinoma *Neuroendocrinology* 2008; 87: S. 31–39

51. **Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R Pascher A and all other Barcelona Consensus Conference participants** ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms *Neuroendocrinology* 2012; 95: S. 88–97

52. **Modlin IM, Lye KD, Kidd M** A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors *Cancer* 2003; 97: S. 934–959

53. **Plöckinger U, Klöppel G, Wiedenmann B, Lohmann R** The German NET-Registry: An audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors *Neuroendocrinology* 2009; 90: S. 349–363.

54. **Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF, O'Toole D and all other Frascati Consensus Conference participants** Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary *Neuroendocrinology* 2008; 87(1): S. 47-62

55. **Prommegger R, Ensinger C, Steiner P, Sauper T, Profanter C, Margreiter R** Neuroendocrine Tumors and Second Primary Malignancy-A Relationship with Clinical Impact? *Anticancer Research* 2004; 24: S. 1049-1052

56. **Pahlavan PS, Kanthan R** Goblet cell carcinoid of the appendix *World J Surg Oncol* 2005; 3: S. 36.

57. **Oberndorfer S** Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 1907; 1: 425-429

58. **Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, A. Rinke, Pöpperl G, Lehnert H, Izbicki R, Krausch M, Vashist K, Raffel A, Bürk C.G., Hoffmann J, Goretzki P, Pape U.F., weitere Vertreter*** Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts–Daten des deutschen NET-Registers S. 5

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

07.08.2018

Datum Unterschrift

Danksagung

Ich bedanke mich hiermit bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Lerch für das zur Verfügung gestellte Thema und die unkomplizierte Betreuung, allen voran aber auch meiner Betreuerin Fr. OÄ Dr. Steveling für die zu jeder Zeit konstruktiven, positiven und motivierenden Rückmeldungen sowie für ihr Engagement, ihre Zeit und Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Barth als früheren Betreuer bedanken. Weiterhin danke ich allen Teilnehmern an dieser Studie.

Den Mitarbeitern des Zentralarchives in Greifswald danke ich für die freundliche Unterstützung beim Zusammentragen der Akten und Befunde sowie Fr. Dr. Evert für ihre Unterstützung mit dc-Pathos.

Außerdem danke ich meiner Familie für die Motivation und Zeit, die sie mir für diese Arbeit zukommen ließ.